

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Derwent Info Ltd. All rts. reserv. #

012546740

WPI Acc No: 1999-352846/ 199930

XRAM Acc No: C99-104443

New benzothiazole derivatives - useful as pharmaceuticals

Patent Assignee: OTSUKA PHARM CO LTD (SAKA)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 11130761	A	19990518	JP 97292346	A	19971024	199930 B

Priority Applications (No Type Date): JP 97292346 A 19971024

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 11130761	A	127	C07D-277/82	

Abstract (Basic): JP 11130761 A

Benzothiazole derivatives of formula (I) or their salts are new. R1 = H or (lower alkanoyloxy)-substituted lower alkyl; R2 = a group of formula (a)-(g), 2,3-dihydrobenzofuryl optionally having lower alkenylcarbonyl, chromanyl optionally having lower alkenylcarbonyl or anilino optionally substituted by COOH-substituted lower alkenylcarbonyl; 1 = 0 or 1; Z = AO or AlNR5; A, Al = lower alkylene; R3 = alkenylcarbonyl or COCR6=CR7R8; R6 = H or imidazolyl; R7, R8 = H, phenyl optionally substituted by 1-3 of COOH, halo, OH, lower alkyl optionally having halo, lower alkoxy and COR9; R9 = 5-6 membered saturated heterocyclyl containing 1-2 O or N optionally substituted by lower alkyl, OH, piperazinyl, piperazinyl-substituted lower alkyl or homopiperazinyl, benzoyl, phenyl(lower alkyl), cycloalkyl, 1,2,4-triazolyl-substituted lower alkoxy carbonyl, imidazolyl-substituted lower alkoxy carbonyl, piperizinyl(lower alkyl), lower alkanoyl, OH-substituted lower alkyl, (CO)1ANR10 R11, (lower alkoxy carbonyl)-substituted lower alkyl, halo-substituted lower alkyl, (lower alkenyloxy carbonyl)-substituted lower alkyl, (CO)1-NR12R13, (W)1R, COOH or lower alkoxy carbonyl; R12, R13 = H, lower alkyl, phenyl(lower alkyl), A2NR14R15, lower alkoxy carbonyl, OH, lower alkoxy, amino optionally substituted by lower alkyl, lower alkenyl, COOH-substituted lower alkyl, (lower alkoxy carbonyl)-substituted lower alkyl, OH-substituted lower alkyl, phenyl, cycloalkyl or piperidinyl optionally substituted by lower alkyl; A2 = lower alkylene optionally substituted by OH; R14, R15 = H, lower alkyl, or piperidinyl or amino(lower alkyl) optionally substituted by lower alkyl; or R14+R15 = 5-7 membered saturated heterocyclyl having N); W = CO or ACO; R = 5-10 membered monocyclic or bicyclic heterocyclic residue containing 1-4 N, O or S optionally substituted by lower alkyl, OH, homopiperazinyl, piperazinyl, piperazinyl-substituted lower alkyl, lower alkoxy carbonyl, lower alkoxy or oxo; R4 = H, halo, lower alkyl, lower alkoxy, (lower alkoxy carbonyl)-substituted lower alkyl, (lower alkanoyloxy)-substituted lower alkyl, OH-substituted lower alkyl, halo-substituted lower alkyl, COOH-substituted lower alkyl or A(CO)1NR21R22; R21, R22 = H or lower alkyl; or R21+R22 = 5-7 membered saturated heterocyclic group optionally substituted by lower alkyl, OH-substituted lower alkyl, OH, lower alkanoyl or (A)1NR23R24; R23, R24 = H or lower alkyl; or R23+R24 = 5-7 membered saturated heterocyclyl having N); m, n = 1 or 2; R25 = pyridyl, piperidinylcarbonyl optionally

substituted by homopiperazinyl or piperazinyl, COOH or lower alkoxy carbonyl; A3 = lower alkylene; R57^{II} = COOH-substituted lower alkenyl carbonyl, (lower alkoxy carbonyl)-substituted lower alkenyl carbonyl, piperazinyl carbonyl (lower alkenyl carbonyl) optionally substituted by lower alkyl or OH, piperidinyl carbonyl (lower alkenyl carbonyl) optionally substituted by homopiperazinyl or CH=CR58R59; R10, R11 = H, lower alkyl or lower alkoxy carbonyl; R58, R59 = 5-membered heterocyclyl having 1-4 N, benzoyl optionally substituted by OH, lower alkoxy carbonyl or lower alkoxy or 3,4-dihydrocarbostyryl optionally substituted by lower alkyl; A4 = lower alkylene; R26 = COOH, lower alkoxy carbonyl, piperazinyl carbonyl optionally substituted by lower alkyl or piperidinyl carbonyl optionally substituted by homopiperazinyl; Z1 = A2O; R60 = 5- or 6-membered heterocyclyl having 1-2 O, N or S and optionally substituted by COOH-substituted lower alkenyl carbonyl, (lower alkoxy carbonyl)-substituted lower alkenyl carbonyl, piperadinyl carbonyl-substituted lower alkenyl carbonyl, piperidinyl carbonyl-substituted lower alkenyl carbonyl optionally having homopiperadinyl on the piperidine ring or CH=CR61R62; R61, R62 = lower alkanoyl or lower alkoxy carbonyl; A5 = lower alkylene; R27 = pyridyl, lower alkoxy carbonyl or COOH; A6 = lower alkylene; R28 = COOH, lower alkoxy carbonyl, morpholinocarbonyl or piperazinyl carbonyl optionally substituted by lower alkyl; provided that when R7 = (W)1R, COOH or lower alkoxy carbonyl, l = 0 or 1 and W = CO, then R2 is not of formula (g).

USE - (I) are useful as pharmaceuticals.

Dwg.0/0

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-130761

(43) 公開日 平成11年(1999) 5月18日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 D 277/82		C 0 7 D 277/82	
A 6 1 K 31/425	A A B	A 6 1 K 31/425	A A B
	A B B		A B B
	A B C		A B C
	A B F		A B F
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 127 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平9-292346	(71) 出願人	000206956 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町2丁目9番地
(22) 出願日	平成9年(1997)10月24日	(72) 発明者	森 豊樹 徳島県鳴門市撫養町北浜宮の西101番地8
		(72) 発明者	富永 道明 徳島県板野郡上板町高橋310番地の6
		(72) 発明者	田房 不二男 徳島県板野郡北島町新喜来字下竿1番地の65
		(72) 発明者	詠 和良 徳島県板野郡北島町鋼浜字西ノ須51番地94
		(74) 代理人	弁理士 三枝 英二 (外10名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンゾチアゾール誘導体

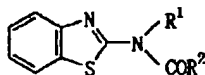
(57) 【要約】

2を示す。)等を示す。〕で表される。

【課題】 本発明は、医薬品として有用な新規ベンゾチアゾール誘導体を提供することを課題とする。

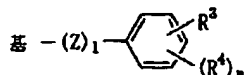
【解決手段】 本発明のベンゾチアゾール誘導体は、一般式

【化1】



〔式中R¹は、水素原子又は低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示す。R²は

【化2】

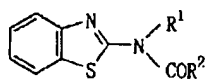


(1は0又は1を示す。Zは基-A-O-又は基-A₁NR⁵-を示す。A及びA₁は低級アルキレン基を示す。R⁵は、水素原子又は低級アルキル基を示す。R³は、アルケニルカルボニル基等を示す。R⁴は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子等を示す。mは1又は

【特許請求の範囲】

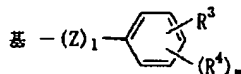
【請求項1】一般式

【化1】



〔式中R¹は、水素原子又は低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示す。R²は(1)

【化2】

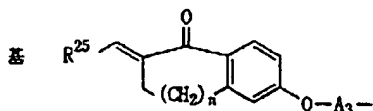


(1は0又は1を示す。Zは基-A-O-又は基-A₁NR⁵-を示す。A及びA₁は低級アルキレン基を示す。R⁵は、水素原子又は低級アルキル基を示す。R³は、アルケニルカルボニル基、基-CO-C(R⁶)=CR⁷R⁸(R⁶は、水素原子又はイミダゾリル基を示す。R⁷及びR⁸は、異なって、(a)水素原子、(b)フェニル環上に置換基としてカルボキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、低級アルコキシ基及び基-COR⁹(R⁹は窒素原子又は酸素原子を1~2個有する5~6員環の飽和の複素環基を示す。該複素環基上には置換基として低級アルキル基、水酸基、低級アルキル基を有することのあるビペラジニル基、低級アルキル基を有することのあるビペラジニル基置換低級アルキル基及び低級アルキル基を有することのあるホモビペラジニル基なる群より選ばれる基を有してもよい。)なる群から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基、(c)ベンゾイル基、(d)フェニル低級アルキル基、(e)シクロアルキル基、(f)1,2,4-トリアゾリル置換低級アルコキシカルボニル基、(g)イミダゾリル置換低級アルコキシカルボニル基、(h)ビペリジニル低級アルキル基、(i)低級アルカノイル基、(j)水酸基置換低級アルキル基、(k)基-(COO)₁A-NR¹⁰R¹¹(1及びAは前記に同じ。R¹⁰及びR¹¹は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基を示す。)、(l)低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、(m)ハロゲン置換低級アルキル基、(n)低級アルケニルオキシカルボニル置換低級アルキル基、(o)基-(CO)₁-NR¹²R¹³(1は前記に同じ。R¹²及びR¹³は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、基-A₂-NR¹⁴R¹⁵(A₂は置換基として水酸基を有することのある低級アルキレン基を示す。R¹⁴及びR¹⁵は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるビペリジニル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基を示す。R¹⁴及びR¹⁵は結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介する

ことなく互いに結合して5~7員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環には低級アルキル基が置換していてもよい。)低級アルコキシカルボニル基、水酸基、低級アルコキシ基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基、低級アルケニル基、カルボキシ置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、シクロアルキル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるビペリジニル基を示す。)、(p)基-(W)₁-R(Wは、基-CO-又は基-ACO-を示す。1及びAは、前記に同じ。Rは、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1~4個有する5~10員の単環もしくは二項環の飽和又は不飽和の複素環残基を示す。該複素環基には、置換基として低級アルキル基、水酸基、置換基として低級アルキル基を有することのあるホモビペラジニル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるビペラジニル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるビペラジニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基及びオキシ基なる群から選ばれる基を有していてもよい。)、(q)カルボキシ基又は(r)低級アルコキシカルボニル基を示す。)、フェニル環上に置換基としてカルボキシ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるベンゾイル基、置換基としてオキシ基を有することのある2,3,4,5-テトラヒドロフリル低級アルカノイル基、置換基としてオキシ基を有することのある1,3-ジヒドロイソベンゾフリル低級アルカノイル基、置換基として水酸基及び低級アルキル基なる群より選ばれる基を有することのある2,5-ジヒドロフラン[4,3-c]ピリジニル低級アルカノイル基又は基-COCHR¹⁸CHR¹⁶R¹⁷(R¹⁸は、水素原子又は水酸基を示す。R¹⁶は、水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基又は基-(CO)₁NR¹⁹R²⁰(1は前記に同じ。R¹⁹及びR²⁰は、結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5~6員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環には置換基として低級アルキル基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるビペラジニル基なる群より選ばれる基を有していてもよい。))を示す。R¹⁷は、水素原子、低級アルキルチオ基、水酸基又は基-NR¹⁹R²⁰(R¹⁹及びR²⁰は、前記に同じ。))を示す。R⁴は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルキル基又は基-A(CO)₁NR²¹R²²(1及びAは前記に同じ。R²¹及びR²²は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。R²¹及びR²²は、結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく

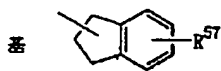
5～7員環の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環には置換基として低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、水酸基、低級アルカノイル基、及び基-(A)₁NR²³R²⁴(1及びAは、前記に同じ。R²³及びR²⁴は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す。R²³及びR²⁴は、結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5～7員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環には置換基として低級アルキル基が置換していてもよい。)なる群より選ばれる基を有していてもよい。)を示す。mは1又は2を示す。mが2を示す場合、二つの基R⁴が互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよい。)、(2)低級アルケニルカルボニル基を有することのある2,3-ジヒドロベンゾフリル基、(3)低級アルケニルカルボニル基を有することのあるクロマニル基、(4)フェニル環上に置換基としてカルボキシ置換低級アルケニルカルボニル基を有することのあるアニリノ基、(5)

【化3】



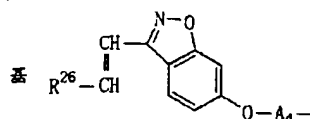
(R²⁵は、ビリジル基、ピペリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基なる群より選ばれる基を有することのあるピペリジニルカルボニル基、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基を示す。nは、1又は2を示す。A₃は低級アルキレン基を示す。)、(6)

【化4】



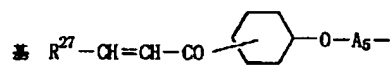
(R⁵⁷は、カルボキシ基置換低級アルケニルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルケニルカルボニル基、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれる基を有することのあるピペラジニルカルボニル低級アルケニルカルボニル基、ピペリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル基を有することのあるピペリジニルカルボニル低級アルケニルカルボニル基又は基-CH=C(R⁵⁸)R⁵⁹を示す。ここでR⁵⁸及びR⁵⁹は、同一又は異なって、窒素原子を1～4個有する5員の飽和又は不飽和複素環基(該複素環上には置換基として低級アルキル基を有していてもよい。);フェニル環上に置換基として水酸基、低級アルコキシカルボニル基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるベンゾイル基;又はカルボスチリル環上に置換基として低級アルキル基を有することのある3,4-ジヒドロカルボスチリル基を示す。)、(7)

【化5】



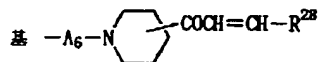
(A₄は、低級アルキレン基を示す。R²⁶は、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ピペラジン環上の置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル基又はピペリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル基を有することのあるピペリジニルカルボニル基を示す。)、(8)基-(Z₁)₁-R⁶⁰(1は前記に同じ。Z₁は-A₂-O-(A₂は低級アルキレン基)を示す。R⁶⁰は、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子なる群より選ばれるヘテロ原子を1～2個有する飽和又は不飽和の5～6員の複素環基を示す。該複素環上には、カルボキシ基置換低級アルケニルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルケニルカルボニル基、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル置換低級アルケニルカルボニル基、ピペリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル基を有することのあるピペリジニルカルボニル置換低級アルケニルカルボニル基及び基-CH=C(R⁶¹)R⁶²(R⁶¹及びR⁶²は、同一又は異なって低級アルカノイル基又は低級アルコキシカルボニル基を示す。)なる群より選ばれる基が置換していてもよい。)、(9)

【化6】



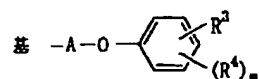
(A₅は、低級アルキレン基を示す。R²⁷は、ビリジル基、低級アルコキシカルボニル基又はカルボキシ基を示す。)又は(10)

【化7】



(A₆は、低級アルキレン基を示す。R²⁸は、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モルホリノカルボニル基又はピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル基を示す。)を示す。但し、R⁷が基-(W)₁-R、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基を示し且つ1が0を示すか又は1が1を示し且つWが基-CO-を示す場合、R²は

【化8】



(A、m、R³及びR⁴は前記に同じ。)であってはない。)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその

塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なベンゾチアゾール誘導体に関する。

【0002】

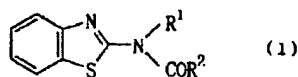
【発明が解決しようとする課題】本発明は、医薬品として有用な新規チアゾール誘導体を提供することを課題とする。

【0003】

【課題を解決するための手段】本発明のベンゾチアゾール誘導体は、文献未記載の新規化合物であって、下記一般式(1)で表される。

【0004】

【化9】

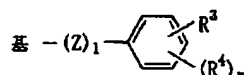


【0005】〔式中R¹は、水素原子又は低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示す。〕

【0006】R²は(1)

【0007】

【化10】



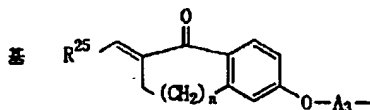
【0008】(1は0又は1を示す。Zは基-A-O-又は基-A₁NR⁵-を示す。A及びA₁は低級アルキレン基を示す。R⁵は、水素原子又は低級アルキル基を示す。R³は、アルケニルカルボニル基、基-CO-C(R⁶)=CR⁷R⁸(R⁶は、水素原子又はイミダゾリル基を示す。R⁷及びR⁸は、異なって、(a)水素原子、(b)フェニル環上に置換基としてカルボキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、低級アルコキシ基及び基-COR⁹(R⁹は窒素原子又は酸素原子を1~2個有する5~6員環の飽和の複素環基を示す。該複素環基上には置換基として低級アルキル基、水酸基、低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基、低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基置換低級アルキル基及び低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル基なる群より選ばれる基を有してもよい。)なる群から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基、(c)ベンゾイル基、(d)フェニル低級アルキル基、(e)シクロアルキル基、(f)1,2,4-トリアゾリル置換低級アルコキシカルボニル基、(g)イミダゾリル置換低級アルコキシカルボニル基、(h)ピペリジニル低級アルキル基、(i)低級アルカノイル基、(j)水酸基置換低級アルキル基、(k)基-(COO)₁A-NR¹⁰R¹¹(1及びAは前記に同じ。R¹⁰及びR¹¹は、同一又は異

なって、水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基を示す。)、(l)低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、(m)ハロゲン置換低級アルキル基、(n)低級アルケニルオキシカルボニル置換低級アルキル基、(o)基-(CO)₁-NR¹²R¹³(1は前記に同じ。R¹²及びR¹³は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、基-A₂-NR¹⁴R¹⁵(A₂は置換基として水酸基を有することのある低級アルキレン基を示す。R¹⁴及びR¹⁵は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるピペリジニル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基を示す。R¹⁴及びR¹⁵は結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して5~7員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環には低級アルキル基が置換していてもよい。)低級アルコキシカルボニル基、水酸基、低級アルコキシ基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基、低級アルケニル基、カルボキシ置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、シクロアルキル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるピペリジニル基を示す。)、(p)基-(W)₁-R(Wは、基-CO-又は基-ACO-を示す。1及びAは、前記に同じ。Rは、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1~4個有する5~10員の単環もしくは二項環の飽和又は不飽和の複素環残基を示す。該複素環基には、置換基として低級アルキル基、水酸基、置換基として低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基及びオキソ基なる群から選ばれる基を有していてもよい。)、(q)カルボキシ基又は(r)低級アルコキシカルボニル基を示す。)、フェニル環上に置換基としてカルボキシ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるベンゾイル基、置換基としてオキソ基を有することのある2,3,4,5-テトラヒドロフリル低級アルカノイル基、置換基としてオキソ基を有することのある1,3-ジヒドロイソベンゾフリル低級アルカノイル基、置換基として水酸基及び低級アルキル基なる群より選ばれる基を有することのある2,5-ジヒドロフラノ[4,3-c]ピリジニル低級アルカノイル基又は基-COCHR¹⁸CHR¹⁶R¹⁷(R¹⁸は、水素原子又は水酸基を示す。R¹⁶は、水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基又は基-(CO)₁NR¹⁹R²⁰(1は前記に同じ。R¹⁹及びR²⁰は、結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5~6員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環には置

換基として低級アルキル基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基なる群より選ばれる基を有していてもよい。)を示す。 R^{17} は、水素原子、低級アルキルチオ基、水酸基又は基 $-NR^{19}R^{20}$ (R^{19} 及び R^{20} は、前記に同じ。)を示す。 R^4 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルキル基又は基 $-A(CO)_1NR^{21}R^{22}$ (1及びAは前記に同じ。 R^{21} 及び R^{22} は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。 R^{21} 及び R^{22} は、結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5~7員環の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環には置換基として低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、水酸基、低級アルカノイル基、及び基 $-(A)_1NR^{23}R^{24}$ (1及びAは、前記に同じ。 R^{23} 及び R^{24} は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す。 R^{23} 及び R^{24} は、結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5~7員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環には置換基として低級アルキル基が置換していてもよい。)なる群より選ばれる基を有していてもよい。)を示す。 m は1又は2を示す。 m が2を示す場合、二つの基 R^4 が互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよい。)、(2)低級アルケニルカルボニル基を有することのある2,3-ジヒドロベンゾフリル基、(3)低級アルケニルカルボニル基を有することのあるクロマニル基、(4)フェニル環上に置換基としてカルボキシ置換低級アルケニルカルボニル基を有することのあるアニリノ基、(5)

【0009】

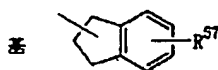
【化11】



【0010】(R^{25} は、ピリジル基、ピペリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基なる群より選ばれる基を有することのあるピペリジニルカルボニル基、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基を示す。 n は、1又は2を示す。 A_3 は低級アルキレン基を示す。)、(6)

【0011】

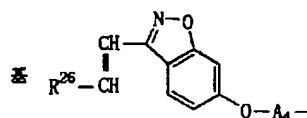
【化12】



【0012】(R^{57} は、カルボキシ基置換低級アルケニルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルケニルカルボニル基、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれる基を有することのあるピペラジニルカルボニル低級アルケニルカルボニル基、ピペリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル基を有することのあるピペリジニルカルボニル低級アルケニルカルボニル基又は基 $-CH=CR^{58}R^{59}$ を示す。ここで R^{58} 及び R^{59} は、同一又は異なって、窒素原子を1~4個有する5員の飽和又は不飽和複素環基(該複素環上には置換基として低級アルキル基を有していてもよい。);フェニル環上に置換基として水酸基、低級アルコキシカルボニル基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるベンゾイル基;又はカルボスチリル環上に置換基として低級アルキル基を有することのある3,4-ジヒドロカルボスチリル基を示す。)、(7)

【0013】

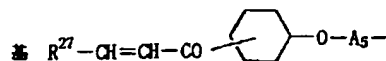
【化13】



【0014】(A_4 は、低級アルキレン基を示す。 R^{26} は、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ピペラジン環上の置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル基又はピペリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル基を有することのあるピペリジニルカルボニル基を示す。)、(8)基 $-(Z_1)_1-R^{60}$ (1は前記に同じ。 Z_1 は $-A_2-O-$ (A_2 は低級アルキレン基)を示す。 R^{60} は、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子なる群より選ばれるヘテロ原子を1~2個有する飽和又は不飽和の5~6員の複素環基を示す。該複素環上には、カルボキシ基置換低級アルケニルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルケニルカルボニル基、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル置換低級アルケニルカルボニル基、ピペリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル置換低級アルケニルカルボニル基及び基 $-CH=CR^{61}R^{62}$ (R^{61} 及び R^{62} は、同一又は異なって低級アルカノイル基又は低級アルコキシカルボニル基を示す。)なる群より選ばれる基が置換していてもよい。)、(9)

【0015】

【化14】

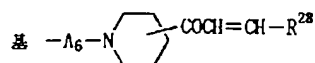


【0016】(A_5 は、低級アルキレン基を示す。 R^{27}

は、ピリジル基、低級アルコキシカルボニル基又はカルボキシ基を示す。)又は(10)

【0017】

【化15】

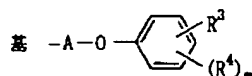


【0018】(A₆は、低級アルキレン基を示す。R²⁸は、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モルホリノカルボニル基又はピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル基を示す。)を示す。

【0019】但し、R⁷が基-(W)₁-R、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基を示し且つ1が0を示すか又は1が1を示し且つWが基-CO-を示す場合、R²は

【0020】

【化16】



【0021】(A、m、R³及びR⁴は前記に同じ。)であってはならない。]

上記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩は、プロテインキナーゼC(PKC、Ca²⁺/リン脂質依存性セリン/トレオニン蛋白質リン酸化酵素)阻害作用を有しており、プロテインキナーゼC阻害剤として有用である。

【0022】プロテインキナーゼCは、ホルモン、サイトカイン、神経伝達物質等の放出反応を始めとして、代謝調節、細胞増殖、分化等の多彩な生体機能の調節に重要な役割を果たしている。従って、プロテインキナーゼC阻害剤は、プロテインキナーゼCに関わるこれらの生体反応が過剰に働くことにより引き起こされる各種疾患の予防乃至治療剤として有用である。

【0023】より具体的には、上記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩を有効成分とするプロテインキナーゼC阻害剤は、IL-2等のT細胞由来のサイトカインやTNF-αを始めとした炎症性サイトカイン産生を抑制することにより、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬等の自己免疫疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、喘息、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患に対する治療剤；臓器移植における拒絶反応、GVHD反応の予防剤；心臓、肝臓、腎臓、脳等の臓器における虚血性疾患、急性肺炎、肺血症、火傷等起因する多臓器不全、ARDS等の予防又は治療剤として使用される。

【0024】また、上記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩を有効成分とするプロテインキナーゼC阻害剤は、細胞増殖、ホルモン分泌、代謝調節等、プロテインキナーゼCに関わる種々の生体反応

から引き起こされる、癌、糖尿病、アルツハイマー型痴呆、動脈硬化、HIV感染、腎炎、血管炎等の予防又は治療剤として使用される。

【0025】

【発明の実施の形態】上記一般式(1)に示される各基はより具体的にはそれぞれ次の通りである。

【0026】低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

【0027】低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

【0028】ハロゲン原子としては、例えば弗素原子、塩素原子、臭素原子及び沃素原子が挙げられる。

【0029】低級アルカノイルオキシ基置換低級アルキル基としては、例えばアセチルオキシメチル、2-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、3-アセチルオキシプロピル、4-アセチルオキシブチル、4-イソブチリルオキシブチル、5-ペンタノイルオキシペンチル、6-アセチルオキシヘキシル、6-tert-ブチルカルボニルオキシヘキシル、1,1-ジメチル-2-ヘキサノイルオキシエチル、2-メチル-3-アセチルオキシプロピル、ジアセチルオキシメチル、1,3-ジアセチルオキシプロピル基等の炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイルオキシ基を1~2個有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

【0030】低級アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を例示できる。

【0031】R¹⁴及びR¹⁵、R²¹及びR²²又はR²³及びR²⁴が結合する窒素原子と共に、窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して形成する5~7員の飽和複素環基としては、例えばピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、ホモピペラジニル、ホモモルホリノ基等を例示できる。

【0032】水酸基置換低級アルキル基としては、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、5,5,4-トリヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、1-ヒドロキシイソプロピル、2-メ

チル-3-ヒドロキシプロピル基等の水酸基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0033】低級アルカノイル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基が挙げられる。

【0034】低級アルキル基が置換した前記複素環としては、例えば4-メチルピペラジニル、3,4-ジメチルピペラジニル、3-エチルピロリジニル、2-プロピルピロリジニル、1-メチルピロリジニル、3,4,5-トリメチルピペリジニル、4-ブチルピペリジニル、3-ベンチルモルホリノ、4-エチルホモピペラジニル、4-メチルホモピペラジニル、4-ヘキシルピペラジニル、4-メチルホモピペラジニル、4,5-ジメチルホモピペラジニル、3-メチル-4-エチルピペラジニル、3-メチル-4-n-プロピルピペラジニル、4-イソプロピル-3-メチルピペラジニル、4-メチル-3-イソプロピルピペラジニル、4-メチルホモモルホリノ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基が1~3個置換した上記複素環基を例示できる。

【0035】低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基としては、例えばメトキシカルボニルメチル、3-メトキシカルボニルプロピル、エトキシカルボニルメチル、3-エトキシカルボニルプロピル、4-エトキシカルボニルブチル、5-イソプロポキシカルボニルベンチル、6-プロポキシカルボニルヘキシル、1,1-ジメチル-2-ブトキシカルボニルエチル、2-メチル-3-tert-ブトキシカルボニルプロピル、2-ベンチルオキシカルボニルエチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であり、アルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるアルコキシカルボニルアルキル基を挙げることができる。

【0036】ハロゲン置換低級アルキル基としては、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロメチル、プロモメチル、フルオロメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、ジプロモメチル、2-クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、3-クロロプロピル、2,3-ジクロロプロピル、4,4,4-トリクロロブチル、4-フルオロブチル、5-クロロベンチル、3-クロロ-2-メチルプロピル、5-ブromoヘキシル、5,6-ジクロロヘキシル基等の置換基としてハロゲン原子を1~3個有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0037】カルボキシ置換低級アルキル基としては、例えばカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、1-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カル

ボキシブチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル、1,1-ジメチル-2-カルボキシエチル、2-メチル-3-カルボキシプロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるカルボキシアルキル基を挙げることができる。

【0038】低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるアルコキシカルボニル基を挙げることができる。

【0039】置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基としては、例えばアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ベンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジベンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-エチル-N-プロピルアミノ、N-メチル-N-ブチルアミノ、N-メチル-N-ヘキシルアミノ基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~2個有することのあるアミノ基を例示できる。

【0040】置換基として低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、水酸基、低級アルカノイル基及び基-(A)₁NR²³R²⁴(1は0又は1を示す。Aは低級アルキレン基を示す。R²³及びR²⁴は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す。R²³及びR²⁴は、結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5~7員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環には置換基として低級アルキル基が置換していてもよい。)なる群より選ばれる基を有する上記複素環基としては、例えば、3-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]モルホリノ、4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ピペリジニル、4-モルホリノピペリジニル、3-[(1-ピロリジニル)メチル]モルホリノ、4-ヒドロキシピペリジニル、4-ジメチルアミノピペリジニル、4-アセチルピペラジニル、4-メチルピペラジニル、3,4-ジメチルピペラジニル、4-エチルピペラジニル、4-メチルホモピペラジニル、4-ジメチルアミノピペリジニル、4-tert-ブトキシカルボニルホモピペラジニル、4-n-ブチルホモピペラジニル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジニル、3-メチルピペラジニル、4-(1,3-ジヒドロキシ-2-プロピル)ピペラジニル、4-(1,3-ジヒドロキシ-2-プロピル)ホモピペラジニル、3,4,5-トリメチルピペラジニル、4-イソプロピルピペラジニル、3,3,4-トリメチルピペラジニル、

4, 5-ジメチルホモビペラジニル、3-メチル-4-エチルビペラジニル、3-メチル-4-n-プロピルビペラジニル、3-n-プロピル-4-メチルビペラジニル、3-メチル-4-イソプロピルビペラジニル、3-エチル-4-メチルビペラジニル、3-メチル-4-(2-ヒドロキシエチル)ビペラジニル、3-イソプロピル-4-メチルビペラジニル、4-メチル-1, 4-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデシル、3-アミノ-1, 4-ジアザスピロ〔4. 4. 0〕デシル、5-ヒドロキシメチル-1, 4-ジアザスピロ〔4. 3. 0〕ノニル、3-プロピオニルホモホルキノ、3-ジエチルアミノホルキノ、3-ヒドロキシピロリジニル基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、水酸基を1~3個有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、水酸基、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基及び基-(A)₁NR²³R²⁴(1は0又は1を示す。Aは炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を示す。R²³及びR²⁴は同一又は異なって水素原子又は炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を示す。R²³及びR²⁴は、結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく5~7員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環には置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基が置換していてもよい。)なる群より選ばれる基を1~3個有する上記複素環基を挙げることができる。

【0041】R¹⁹及びR²⁰が結合する窒素原子と共に窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく形成する5~6員の飽和複素環基としては、例えばピロリジニル、ピペリジニル、ビペラジニル、モルホルキノ基等を挙げることができる。

【0042】置換基として低級アルキル基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるビペラジニル基なる群より選ばれる基を有する上記複素環基としては、例えば4-メチルビペラジニル、3-(4-メチル-1-ビペラジニル)ピロリジニル、4-(4-メチル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、3-メチルピロリジニル、4-メチルビペリジニル、3-メチルモルホルキノ、4-(3-メチル-4-エチル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、4-(3-メチル-4-n-プロピル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、4-(3, 4-ジメチル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、4-(4-イソプロピル-3-メチル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、4-(4-メチル-3-イソプロピル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、2-メチルピロリジニル、3-エチルピロリジニル、2, 3-ジメチルピロリジニル、2, 3, 4-トリメチルピロリジニル、2-プロピルモルホルキノ、3-イソプロピルモルホルキノ、2, 3-ジメチルモルホルキノ、4-n-ブチルビペリジニル、3, 4, 5-トリメチルビペリジニル、3-ペンチルビペリジニル、3-メチル-4-エチルビペラジニル、3-メ

チル-4-n-プロピル-1-ビペラジニル、3, 4-ジメチルビペラジニル、4-イソプロピル-3-メチルビペラジニル、4-メチル-3-イソプロピルビペラジニル、4-メチル-3-(1-ビペラジニル)ビペラジニル、4-メチル-3-(4-メチル-1-ビペラジニル)ビペラジニル基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及び置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるビペラジニル基なる群より選ばれる基を1~3個有する上記複素環基を例示できる。

【0043】置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基としては、例えば、前記低級アルキル基及びハロゲン置換低級アルキル基を例示できる。

【0044】シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等の炭素数3~8のシクロアルキル基を挙げることができる。

【0045】ビペリジニル低級アルキル基としては、例えば(1-ビペリジニル)メチル、2-(3-ビペリジニル)エチル、1-(4-ビペリジニル)エチル、3-(2-ビペリジニル)プロピル、4-(1-ビペリジニル)ブチル、5-(4-ビペリジニル)ペンチル、6-(2-ビペリジニル)ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-(1-ビペリジニル)エチル、2-メチル-3-(1-ビペリジニル)プロピル基等のアルキル部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるビペリジニルアルキル基を挙げることができる。

【0046】フェニル低級アルキル基としては、例えばベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル、2-メチル-3-フェニルプロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基を挙げることができる。

【0047】窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1~4個有する5~10員の単環又は二項環の飽和又は不飽和の複素環残基としては、例えばピロリジニル、ビペリジニル、ビペラジニル、モルホルキノ、1-アザシクロオクチル、ホモビペラジニル、ホモモルホルキノ、1, 4-ジアザスピロ〔4. 3. 0〕ノニル、1, 4-ジアザスピロ〔4. 4. 0〕デシル、ピリジニル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジニル、チエニル、キノリル、1, 4-ジヒドロキノリル、ベンゾチアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリニル、カルボスチリル、1, 3-ジオキサニル、チオモルホルキノ、3, 4-ジヒドロカルボスチリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、インドリジニル、インダゾリル、

ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソキノリル、ナフチリジニル、キナゾリジニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、クロマニル、イソインドリニル、イソクロマニル、ピラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ベンゾフリル、2, 3-ジヒドロベンゾ〔b〕フリル、ベンゾチエニル、テトラヒドロピラニル、4H-クロメニル、1H-インダゾリル、2-イミダゾリニル、2-ピロリニル、フリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリル、ピラニル、ピラゾリジニル、2-ピラゾリニル、キヌクリジニル、1, 4-ベンゾオキサジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジニル、1, 4-ベンゾチアジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル、1, 3-ジチア-2, 4-ジヒドロナフタレニル、1, 4-ジチアナフタレニル、2, 5-ジヒドロフラノ〔4, 3-c〕ピリジル、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-アゼピニル、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロアゾシニル、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロオキセピニル、1, 3-ジオキサラニル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラニル、5, 6-ジヒドロ-2H-ピラニル基等を例示できる。

【0048】置換基として低級アルキル基、水酸基、置換基として低級アルキル基を有することのあるホモビペラジニル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるビペラジニル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるビペラジニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基及びオキソ基なる群から選ばれる基を有する上記複素環としては、例えば、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロフリル、2-n-ブトキシキノリル、2-オキソピリジル、1-オキソイソキノリル、4-メチルビペラジニル、4-(4-メチル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、2-(4-メチル-1-ビペラジニルメチル)モルホリノ、2-(4-メチル-1-ビペラジニルメチル)ピロリジニル、3-(2-メチル-1-ピロリジニル)ピロリジニル、1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラゾリル、1-tert-ブトキシカルボニルビペリジニル、1-メチルビペリジニル、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラニル、2-(4-メチル-1-ビペラジニルメチル)ピロリジニル、4-(3, 4-ジメチル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、(4-エチル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、4-(4-メチル-1-ホモビペラジニル)ビペリジニル、2-(4-エチル-1-ビペラジニルメチル)モルホリノ、4-イソペンチルビペラジニル、1-メチルイミダゾリル、2-メトキ

シカルボニルピリジル、2-カルボキシピリジル、4-イソプロピルピリジル、4-ヒドロキシビペリジニル、2-メチル-3-ヒドロキシ-2, 5-ジヒドロフラン〔4, 3-c〕ピリジル、3-(4-メチル-1-ビペラジニル)ピロリジニル、4-n-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラゾリル、2-(4-メチル-1-ビペラジニル)ホモモルホリノ、2-メチルモルホリノ、6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、4-ヒドロキシビペラジニル、4-ヒドロキシ-3-メチルビペラジニル、4-メチルホモビペラジニル、4-メトキシビペラジニル、4-(4-n-ブチル-1-ホモビペラジニル)ビペリジニル、3-(4-メチル-1-ホモビペラジニル)ビペリジニル、2-(4-メチル-1-ビペラジニルメチル)ホモモルホリノ、4-(3-メチル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、4-(4-エチル-1-ホモビペラジニル)ビペリジニル、3-(4-メチル-1-ホモビペラジニル)ピロリジニル、4-メチル-3-(4-メチル-1-ビペラジニルメチル)ビペラジニル、3, 4, 5-トリメトキシビペラジニル、4-イソプロピルビペラジニル、4-(3, 3, 4-トリメチル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、4-(3-メチル-4-エチル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、4-(3-メチル-4-プロピル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、4-(3-プロピル-4-メチル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、4-(3-メチル-4-イソプロピル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、4-(3-エチル-4-メチル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、4-(4-メチル-3-イソプロピル-1-ビペラジニル)ビペリジニル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、水酸基、置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるホモビペラジニル基、置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるビペラジニル基、アルキル部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるビペラジニル基置換アルキル基、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル基、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基及びオキソ基なる群から選ばれる基を1~3個有する上記複素環を例示できる。

【0049】アルケニルカルボニル基としては、例えばビニルカルボニル、1-メチルビニルカルボニル、2, 2-ジメチルビニルカルボニル、1, 2-ジメチルビニルカルボニル、1-プロペニルカルボニル、アリルカルボニル、2-ブテニルカルボニル、3-ブテニルカルボニル、1-エチルビニルカルボニル、1-メチルアリルカルボニル、1-ペンテニルカルボニル、2-ペンテニルカルボニル、2-ヘキセニルカルボニル、3-メチル-1-ブテニルカルボニル、1-ブテニルカルボニル、

1-ヘプテニルカルボニル、1-オクテニルカルボニル、1-ノネニルカルボニル、1-デセニルカルボニル、1-ウンデセニルカルボニル、1-ドデセニルカルボニル、1-ヘプテニルカルボニル、3-ヘプテニルカルボニル、2-メチル-4-ヘプテニルカルボニル、2-メチル-5-ヘプテニルカルボニル、4-メチル-2-ヘプテニルカルボニル、3-メチル-1-ヘプテニルカルボニル、1, 3-ヘプタジエニルカルボニル、1, 4-ヘプタジエニルカルボニル、1, 5-ヘプタジエニルカルボニル、1, 6-ヘプタジエニルカルボニル、2, 4-ヘプタジエニルカルボニル、2-メチル-2, 4-ヘプタジエニルカルボニル、2, 6-ジメチル-2, 4-ヘプタジエニルカルボニル、2, 5-ジメチル-1, 3-ヘプタジエニルカルボニル、2, 4, 6-トリメチル-2, 4-ヘプタジエニルカルボニル、2-オクテニルカルボニル、3-オクテニルカルボニル、4-オクテニルカルボニル、2-メチル-5-オクテニルカルボニル、2-メチル-6-オクテニルカルボニル、2-メチル-7-オクテニルカルボニル、1, 3-オクタジエニルカルボニル、1, 4-オクタジエニルカルボニル、1, 5-オクタジエニルカルボニル、1, 6-オクタジエニルカルボニル、1, 7-オクタジエニルカルボニル、2, 4-オクタジエニルカルボニル、3, 7-オクタジエニルカルボニル、4, 8-ジメチル-3, 7-オクタジエニルカルボニル、2, 4, 6-トリメチル-3, 7-オクタジエニルカルボニル、3, 4-ジメチル-2, 5-オクタジエニルカルボニル、4, 8-ジメチル-2, 6-オクタジエニルカルボニル、2-ノネニルカルボニル、3-ノネニルカルボニル、4-ノネニルカルボニル、2-メチル-5-ノネニルカルボニル、2-メチル-6-ノネニルカルボニル、2-メチル-7-ノネニルカルボニル、2-メチル-8-ノネニルカルボニル、1, 3-ノナジエニルカルボニル、1, 4-ノナジエニルカルボニル、1, 5-ノナジエニルカルボニル、1, 6-ノナジエニルカルボニル、1, 7-ノナジエニルカルボニル、1, 8-ノナジエニルカルボニル、2, 4-ノナジエニルカルボニル、3, 7-ノナジエニルカルボニル、4, 8-ジメチル-3, 7-ノナジエニルカルボニル、2, 4, 6-トリメチル-3, 7-ノナジエニルカルボニル、3, 4-ジメチル-2, 5-ノナジエニルカルボニル、4, 8-ジメチル-1, 7-ノナジエニルカルボニル、4, 8-ジメチル-2, 6-ノナジエニルカルボニル、2-デセニルカルボニル、3-デセニルカルボニル、4-デセニルカルボニル、5-デセニルカルボニル、2-メチル-6-デセニルカルボニル、3-メチル-7-デセニルカルボニル、4-メチル-8-デセニルカルボニル、5-メチル-9-デセニルカルボニル、1, 3-デカジエニルカルボニル、1, 4-デカジエニルカルボニル、1, 5-デカジエニルカルボニル、1, 6-デカジエニルカルボニル、1, 7-デカジ

エニルカルボニル、1, 8-デカジエニルカルボニル、1, 9-デカジエニルカルボニル、2-メチル-2, 4-デカジエニルカルボニル、3-メチル-2, 5-デカジエニルカルボニル、4, 8-ジメチル-2, 6-デカジエニルカルボニル、2, 4, 6-トリメチル-3, 7-デカジエニルカルボニル、2, 9-ジメチル-3, 7-デカジエニルカルボニル、2-ウンデセニルカルボニル、3-ウンデセニルカルボニル、4-ウンデセニルカルボニル、5-ウンデセニルカルボニル、2-メチル-6-ウンデセニルカルボニル、3-メチル-7-ウンデセニルカルボニル、4-メチル-8-ウンデセニルカルボニル、5-メチル-9-ウンデセニルカルボニル、2-メチル-10-ウンデセニルカルボニル、1, 3-ウンデカジエニルカルボニル、1, 4-ウンデカジエニルカルボニル、1, 5-ウンデカジエニルカルボニル、1, 6-ウンデカジエニルカルボニル、1, 7-ウンデカジエニルカルボニル、1, 8-ウンデカジエニルカルボニル、1, 9-ウンデカジエニルカルボニル、1, 10-ウンデカジエニルカルボニル、2-メチル-2, 4-ウンデカジエニルカルボニル、3-メチル-2, 5-ウンデカジエニルカルボニル、4, 8-ジメチル-2, 6-ウンデカジエニルカルボニル、2, 4, 6-トリメチル-3, 8-ウンデカジエニルカルボニル、2, 9-ジメチル-3, 8-ウンデカジエニルカルボニル、1-ドデセニルカルボニル、2-ドデセニルカルボニル、3-ドデセニルカルボニル、4-ドデセニルカルボニル、5-ドデセニルカルボニル、6-ドデセニルカルボニル、2-メチル-7-ドデセニルカルボニル、3-メチル-8-ドデセニルカルボニル、4-メチル-9-ドデセニルカルボニル、5-メチル-10-ドデセニルカルボニル、6-メチル-11-ドデセニルカルボニル、2-メチル-2, 4-ドデカジエニルカルボニル、3-メチル-2, 5-ドデカジエニルカルボニル、4, 8-ジメチル-2, 6-ドデカジエニルカルボニル、2, 4, 6-トリメチル-2, 7-ドデカジエニルカルボニル、2, 10-ジメチル-2, 8-ドデカジエニルカルボニル、2, 5-ジメチル-3, 7-ドデカジエニルカルボニル、4, 8, 12-トリメチル-3, 7, 11-ドデカジエニルカルボニル、1, 3, 5-ヘプタトリエニルカルボニル、2, 4, 6-オクタトリエニルカルボニル、1, 3, 6-ノナトリエニルカルボニル、2, 6, 8-デカトリエニルカルボニル、1, 5, 7-ウンデカトリエニルカルボニル基等の炭素数2~12の二重結合を1~3個有するアルケニルカルボニル基を例示できる。

【0050】窒素原子又は酸素原子を1~2個有する5~6員の飽和複素環基としては、例えばピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ基等を例示できる。

【0051】低級アルキル基、水酸基、低級アルキル基

を有することのあるビペラジニル基、低級アルキル基を有することのあるビペラジニル基置換低級アルキル基及び低級アルキル基を有することのあるホモビペラジニル基なる群より選ばれる基を有する上記複素環としては、例えば、4-メチルビペラジニル、3-(4-メチル-1-ビペラジニル)ピロリジニル、4-ヒドロキシビペラジニル、2-(4-メチル-1-ビペラジニル)メチルモルホリノ、4-(4-メチル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、3-メチルピロリジニル、4-メチルビペリジニル、3-メチルモルホリノ、4-(4-メチル-1-ホモビペラジニル)ビペリジニル、4-ヒドロキシビペリジニル、4-(4,5-ジメチル-1-ホモビペラジニル)ビペリジニル、4-(3-メチル-4-エチル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、4-(3-メチル-4-n-プロピル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、4-(3,4-ジメチル-1-ビペラジニル)ビペリジニル、4-(4-イソプロピル-3-メチルビペラジニル)ビペリジニル、4-(4-メチル-3-イソプロピルビペラジニル)ビペリジニル、2-メチルピロリジニル、3-エチルピロリジニル、2,3-ジメチルピロリジニル、2,3,4-トリメチルピロリジニル、2-プロピルモルホリノ、3-イソプロピルモルホリノ、2,3-ジメチルモルホリノ、4-n-ブチルビペリジニル、3,4,5-トリメチルビペリジニル、3-ペンチルビペリジニル、4,5-ジメチルビペラジニル、4-ヘキシルビペラジニル、3-メチル-4-エチルビペラジニル、3-メチル-4-n-プロピル-1-ビペラジニル、3,4-ジメチルビペラジニル、4-イソプロピル-3-メチルビペラジニル、4-メチル-3-イソプロピルビペラジニル、3-ヒドロキシモルホリノ、3-ヒドロキシビペラジニル、4-ヒドロキシビペリジニル、3-ヒドロキシピロリジニル、3-(4-メチル-1-ホモビペラジニル)ピロリジニル、4-メチル-3-(1-ビペラジニル)メチルビペラジニル、4-メチル-3-(4-メチル-1-ホモビペラジニル)ビペラジニル、4-メチル-3-(4-メチル-1-ビペラジニル)メチルビペラジニル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、水酸基、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるビペラジニル基、アルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であり且つ炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるビペラジニル基置換アルキル基並びに炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるホモビペラジニル基なる群より選ばれる基を1~3個有する上記複素環を例示できる。

【0052】低級アルキル基を有することのあるビペラジニル基としては、例えば、ビペラジニル、4-メチルビペラジニル、3-メチル-4-エチルビペラジニル、3-メチル-4-n-プロピルビペラジニル、3,4-

ジメチルビペラジニル、4-イソプロピル-3-メチルビペラジニル、4-メチル-3-イソプロピルビペラジニル、3,4,5-トリメチルビペラジニル、4-tert-ブチルビペラジニル、4-ペンチルビペラジニル、4-ヘキシルビペラジニル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を1~3個有することのあるビペラジニル基を例示できる。

【0053】低級アルキル基を有することのあるビペラジニル基置換低級アルキル基としては、例えば(4-メチル-1-ビペラジニル)メチル、(2-ビペラジニル)メチル、2-(4-メチルビペラジニル)エチル、1-(3-メチル-4-エチルビペラジニル)エチル、3-(3-メチル-4-n-プロピルビペラジニル)プロピル、4-(3,4-ジメチルビペラジニル)ブチル、5-(4-イソプロピル-3-メチルビペラジニル)ペンチル、6-(4-メチル-3-イソプロピルビペラジニル)ヘキシル、(3,4,5-トリメチルビペラジニル)メチル、(4-tert-ブチルビペラジニル)メチル、(4-ペンチルビペラジニル)メチル、(4-ヘキシルビペラジニル)メチル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基であり且つ炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を1~3個有することのあるビペラジニル基置換アルキル基を例示できる。

【0054】低級アルキル基を有することのあるホモビペラジニル基としては、例えば、ホモビペラジニル、4-メチルホモビペラジニル、3-メチル-4-エチルホモビペラジニル、3-メチル-4-n-プロピルホモビペラジニル、4,5-ジメチルホモビペラジニル、3,4-ジメチルホモビペラジニル、4-イソプロピル-3-メチルホモビペラジニル、4-メチル-3-イソプロピルホモビペラジニル、3,4,5-トリメチルホモビペラジニル、4-tert-ブチルホモビペラジニル、4-ペンチルホモビペラジニル、4-ヘキシルホモビペラジニル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるホモビペラジニル基を例示できる。

【0055】フェニル環上に置換基としてカルボキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、低級アルコキシ基及び基-COR⁹(R⁹は窒素原子又は酸素原子を1~2個有する5~6員の飽和複素環基、該複素環基上には置換基として低級アルキル基、水酸基、低級アルキル基を有することのあるビペラジニル基、低級アルキル基を有することのあるビペラジニル基置換低級アルキル基及び低級アルキル基を有することのあるホモビペラジニル基なる群より選ばれる基を有していてもよい。)なる群から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基としては例えば、フェニル、2-カルボキシフェニル、4-カルボキシフェニル、3-カルボキシフェニル、4-(4-メチ

ル-1-ビペラジニル)カルボキシフェニル、2, 5-ジヒドロキシフェニル、2-ヒドロキシ-5-カルボキシフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル、4-[4-(4-メチル-1-ホモビペラジニル)-1-ビペリジニルカルボニル]フェニル、4-[3-(4-メチル-1-ビペラジニル)-1-ピロリジニルカルボニル]フェニル、2-フルオロフェニル、4-[4-(4-メチル-1-ビペラジニル)-1-ビペリジニルカルボニル]フェニル、4-[4-ヒドロキシ-1-ビペラジニルカルボニル]フェニル、4-[2-(4-メチル-1-ビペラジニル)メチル-4-モルホリノカルボニル]フェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル、2-ヨードフェニル、3-ブロモフェニル、2, 4, 6-トリクロロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2-エチルフェニル、3-メチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、3, 4, 5-トリメチルフェニル、2-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、3-プロポキシフェニル、2, 4, 6-トリメトキシフェニル、4-アロピルフェニル、3-ペンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、2-ブトキシフェニル、3-ヘキシルオキシフェニル、4-ペンチルオキシフェニル基等のフェニル環上に置換基としてカルボキシ基、ハロゲン原子、水酸基、置換基としてハロゲン原子を1~3個有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基並びに基-COR⁹(R⁹は窒素原子又は酸素原子を1~2個有する5~6員の飽和複素環基、該複素環基上には置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、水酸基、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるビペラジニル基、アルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であり且つ炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるビペラジニル基置換アルキル基及び炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるホモビペラジニル基なる群より選ばれる基を1~3個有していてもよい。)なる群から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基を例示できる。

【0056】1, 2, 4-トリアゾリル置換低級アルコキシカルボニル基としては、例えば、1, 2, 4-トリアゾリルメトキシカルボニル、2-(1, 2, 4-トリアゾリル)エトキシカルボニル、1-(1, 2, 4-トリアゾリル)エトキシカルボニル、3-(1, 2, 4-トリアゾリル)プロポキシカルボニル、4-(1, 2, 4-トリアゾリル)ブトキシカルボニル、5-(1, 2, 4-トリアゾリル)ペンチルオキシカルボニル、6-

-(1, 2, 4-トリアゾリル)ヘキシルオキシカルボニル、1, 1-ジメチル-2-(1, 2, 4-トリアゾリル)エトキシカルボニル、2-メチル-3-(1, 2, 4-トリアゾリル)プロポキシカルボニル基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基である1, 2, 4-トリアゾリル置換アルコキシカルボニル基を例示できる。

【0057】イミダゾリル置換低級アルコキシカルボニル基としては、例えば、イミダゾリルメトキシカルボニル、2-(イミダゾリル)エトキシカルボニル、1-(イミダゾリル)エトキシカルボニル、3-(イミダゾリル)プロポキシカルボニル、4-(イミダゾリル)ブトキシカルボニル、5-(イミダゾリル)ペンチルオキシカルボニル、6-(イミダゾリル)ヘキシルオキシカルボニル、1, 1-ジメチル-2-(イミダゾリル)エトキシカルボニル、2-メチル-3-(イミダゾリル)プロポキシカルボニル基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるイミダゾリル置換アルコキシカルボニル基を例示できる。

【0058】低級アルケニルオキシカルボニル置換低級アルキル基としては、例えば、2-(アリルオキシカルボニル)エチル、ビニルオキシカルボニルメチル、1-(2-ブテニルオキシカルボニル)エチル、3-(3-ブテニルオキシカルボニル)プロピル、4-(1-メチルアリルオキシカルボニル)ブチル、5-(2-ペンテニルオキシカルボニル)ペンチル、6-(2-ヘキセニルオキシカルボニル)ヘキシル、アリルオキシカルボニルメチル基等のアルケニル部分が炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基であり、アルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるアルケニルオキシカルボニル置換アルキル基を例示できる。

【0059】置換基として水酸基を有することのある低級アルキレン基としては、前記低級アルキレン基に加え、1-ヒドロキシメチレン、1-ヒドロキシエチレン、2-ヒドロキシトリメチレン、1-ヒドロキシ-2-メチルトリメチレン、1-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルトリメチレン、1-メチル-2-ヒドロキシトリメチレン、2-ヒドロキシテトラメチレン、3-ヒドロキシペンタメチレン、4-ヒドロキシヘキサメチレン基等の置換基として水酸基を有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を例示できる。

【0060】置換基として低級アルキル基を有することのあるビペリジニル基としては、例えば、ビペリジニル、4-メチルビペリジニル、3-メチル-4-エチルビペリジニル、3-メチル-4-n-アロピルビペリジニル、3, 4-ジメチルビペリジニル、4-イソプロピル-3-メチルビペリジニル、4-メチル-3-イソプロピルビペリジニル、3, 4, 5-トリメチルビペリジニル、4-tert-ブチルビペリジニル、4-ペンチルビペリジニル、4-ヘキシルビペリジニル基等の炭素

数1～6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を1～3個有することのあるビベリジニル基を例示できる。

【0061】置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基としては、例えば、アミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、5-アミノペンチル、6-アミノヘキシル、1, 1-ジメチル-2-アミノエチル、2-メチル-3-アミノプロピル、メチルアミノメチル、1-エチルアミノエチル、2-プロピルアミノエチル、3-イソプロピルアミノプロピル、4-ブチルアミノブチル、5-ペンチルアミノペンチル、6-ヘキシルアミノヘキシル、ジメチルアミノメチル、(N-エチル-N-プロピルアミノ)メチル、2-(N-メチル-N-ヘキシルアミノ)エチル基等の置換基として炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1～2個有することのあるアミノ基を有する炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0062】低級アルケニル基としては、例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチルアリル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル、1-プロペニル基等の炭素数2～6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基を例示できる。

【0063】フェニル環上に置換基としてカルボキシ基及び低級アルコキシ基なる群から選ばれる基を有することのあるベンゾイル基としては、例えばベンゾイル、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイル、2-メトキシベンゾイル、3-メトキシベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、2-エトキシベンゾイル、3-プロポキシベンゾイル、4-ブトキシベンゾイル、2-ペンチルオキシベンゾイル、3-ヘキシルオキシベンゾイル、2, 4-ジメトキシベンゾイル、3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル、2-カルボキシ-4-メトキシベンゾイル基等のフェニル環上に置換基としてカルボキシ基及び炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基なる群から選ばれる基を1～3個有することのあるベンゾイル基を例示できる。

【0064】置換基としてオキソ基を有することのある2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル低級アルカノイル基としては、例えば2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル)アセチル、3-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル)プロピオニル、4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル)ブチリル、3-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル)-2-メチルプロピオニル、5-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル)ペンタノイル、3-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル)-2, 2-ジメチルプロピオニル、6-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル)ヘキサノイル、2-(2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル)アセチル、3-(2, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル)プロピオニル、4-(3-オキソ-2, 3,

4, 5-テトラヒドロフリル)ブチリル、3-(2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル)-2-メチルプロピオニル、5-(2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル)ペンタノイル、3-(3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル)-2, 2-ジメチルプロピオニル、6-(2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル)ヘキサノイル基等のアルカノイル部分が炭素数2～6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基であり且つ置換基としてオキソ基を1～2個有することのある2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリルアルカノイル基を例示できる。

【0065】置換基としてオキソ基を有することのある1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル低級アルカノイル基としては、例えば2-(1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル)アセチル、3-(1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル)プロピオニル、4-(1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル)ブチリル、3-(1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル)-2-メチルプロピオニル、5-(1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル)ペンタノイル、3-(1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル)-2, 2-ジメチルプロピオニル、6-(1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル)ヘキサノイル、2-(1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル)アセチル、3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル)プロピオニル、4-(1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル)ブチリル、3-(1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル)-2-メチルプロピオニル、5-(1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル)ペンタノイル、3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル)-2, 2-ジメチルプロピオニル、6-(1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル)ヘキサノイル基等のアルカノイル部分が炭素数2～6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基であり且つ置換基としてオキソ基を1～2個有することのある1, 3-ジヒドロイソベンゾフリルアルカノイル基を例示できる。

【0066】置換基として水酸基及び低級アルキル基なる群より選ばれる基を有することのある2, 5-ジヒドロフラノ[4, 3-c]ピリジル低級アルカノイル基としては、例えば、2-(2, 5-ジヒドロフラノ[4, 3-c]ピリジル)アセチル、3-(2, 5-ジヒドロフラノ[4, 3-c]ピリジル)プロピオニル、4-(2, 5-ジヒドロフラノ[4, 3-c]ピリジル)ブチリル、3-(2, 5-ジヒドロフラノ[4, 3-c]ピリジル)-2-メチルプロピオニル、5-(2, 5-ジヒドロフラノ[4, 3-c]ピリジル)ペンタノイル、3-(2, 5-ジヒドロフラノ[4, 3-c]ピリジル)-2, 2-ジメチルプロピオニル、6-(2, 5-ジヒドロフラノ[4, 3-c]ピリジル)ヘキサノイル、2-(5-メチル-6-ヒドロキシ-2, 5-ジヒ

ドロフラノ〔4, 3-c〕ピリジル) アセチル、3-(3-エチル-2, 5-ジヒドロフラノ〔4, 3-c〕ピリジル) プロピオニル、4-(5-ヒドロキシ-2, 5-ジヒドロフラノ〔4, 3-c〕ピリジル) ブチリル、3-(6-プロピル-2, 5-ジヒドロフラノ〔4, 3-c〕ピリジル)-2-メチルプロピオニル、5-(2-メチル-6-ヒドロキシ-2, 5-ジヒドロフラノ〔4, 3-c〕ピリジル) ペンタノイル、3-(5, 6-ジメチル-2, 5-ジヒドロフラノ〔4, 3-c〕ピリジル)-2, 2-ジメチルプロピオニル、6-(3, 6-ジヒドロキシ-2, 5-ジヒドロフラノ〔4, 3-c〕ピリジル) ヘキサノイル基等のアルカノイル部分が炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基であり且つ置換基として水酸基及び炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基なる群より選ばれる基を1~2個有することのある2, 5-ジヒドロフラノ〔4, 3-c〕ピリジルアルカノイル基を例示できる。

【0067】低級アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキルチオ基を挙げることができる。

【0068】低級アルケニルカルボニル基としては、例えば、ビニルカルボニル、1-メチルビニルカルボニル、アリルカルボニル、3-メチル-1-ブテニルカルボニル、2-ブテニルカルボニル、3-ブテニルカルボニル、1-メチルアリルカルボニル、2-ペンテニルカルボニル、2-ヘキセニルカルボニル、1-プロベニルカルボニル基等の炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルケニルカルボニル基を例示できる。

【0069】カルボキシ置換低級アルケニルカルボニル基としては、例えば、2-カルボキシビニルカルボニル、2-カルボキシ-1-メチルビニルカルボニル、3-カルボキシアリルカルボニル、4-カルボキシ-3-メチル-1-ブテニルカルボニル、4-カルボキシ-2-ブテニルカルボニル、4-カルボキシ-3-ブテニルカルボニル、3-カルボキシ-1-メチルアリルカルボニル、5-カルボキシ-2-ペンテニルカルボニル、6-カルボキシ-2-ヘキセニルカルボニル、3-カルボキシ-1-プロベニルカルボニル基等のアルケニル部分が炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基であるカルボキシ置換アルケニルカルボニル基を例示できる。

【0070】低級アルケニルカルボニル基を有することのある2, 3-ジヒドロベンゾフリル基としては、例えば、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、5-(3-メチル-1-ブテニルカルボニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフリル、4-(ビニルカルボニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフリル、5-(1-メチルビニルカルボニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフリル、6-(アリルカルボニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフリル、7-(2-ブテニルカルボニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフリル、8-(3-ブテニルカルボニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフリル、3-(1-メチルアリルカルボニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフリル、2-(2-ペンテニルカルボニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフリル、2-(2-ヘキセニルカルボニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフリル、5-(1-プロベニルカルボニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフリル、5-(2-プロベニルカルボニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフリル基等のアルケニル部分が炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基であるアルケニルカルボニル基を有することのある2, 3-ジヒドロベンゾフリル基を例示できる。

【0071】低級アルケニルカルボニル基を有することのあるクロマニル基としては、例えば、クロマニル、5-(3-メチル-1-ブテニルカルボニル)クロマニル、6-(1-メチルビニルカルボニル)クロマニル、4-(ビニルカルボニル)クロマニル、6-(アリルカルボニル)クロマニル、7-(2-ブテニルカルボニル)クロマニル、8-(3-ブテニルカルボニル)クロマニル、3-(1-メチルアリルカルボニル)クロマニル、2-(2-ペンテニルカルボニル)クロマニル、4-(2-ヘキセニルカルボニル)クロマニル、6-(1-プロベニルカルボニル)クロマニル、5-(2-プロベニルカルボニル)クロマニル基等のアルケニル部分が炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基であるアルケニルカルボニル基を有することのあるクロマニル基を例示できる。

【0072】フェニル環上に置換基としてカルボキシ置換低級アルケニルカルボニル基を有することのあるアニリノ基としては、例えば、アニリノ、4-(2-カルボキシビニルカルボニル)アニリノ、2-(2-カルボキシ-1-メチルビニルカルボニル)アニリノ、3-(3-カルボキシアリルカルボニル)アニリノ、4-(4-カルボキシ-3-メチル-1-ブテニルカルボニル)アニリノ、2-(4-カルボキシ-2-ブテニルカルボニル)アニリノ、3-(4-カルボキシ-3-ブテニルカルボニル)アニリノ、4-(3-カルボキシ-1-メチルアリルカルボニル)アニリノ、2-(5-カルボキシ-2-ペンテニルカルボニル)アニリノ、3-(6-カルボキシ-2-ヘキセニルカルボニル)アニリノ、4-(3-カルボキシ-1-プロベニルカルボニル)アニリノ基等のフェニル環上に置換基としてアルケニル部分が炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基であるカルボキシ置換アルケニルカルボニル基を有することのあるアニリノ基を例示できる。

【0073】ビペリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるホモビペラジニル基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるビペラジニル基なる群より選ばれる基を有することのあるビペリジン

ルカルボニル基としては、例えば、ピペリジニルカルボニル、4-(1-ホモピペラジニル)ピペリジニルカルボニル、4-(1-ピペラジニル)ピペリジニルカルボニル、4-(4-メチル-1-ホモピペラジニル)ピペリジニルカルボニル、4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ピペリジニルカルボニル、4-(3,4-ジメチル-1-ピペラジニル)ピペリジニルカルボニル、(4-エチル-1-ピペラジニル)ピペリジニルカルボニル、4-(4-n-ブチル-1-ホモピペラジニル)ピペリジニルカルボニル、4-(3-メチル-1-ピペラジニル)ピペリジニルカルボニル、4-(3,3,4-トリメチル-1-ピペラジニル)ピペリジニルカルボニル、4-(3-メチル-4-エチル-1-ピペラジニル)ピペリジニルカルボニル、4-(3-メチル-4-プロピル-1-ピペラジニル)ピペリジニルカルボニル、4-(3-アロピル-4-メチル-1-ピペラジニル)ピペリジニルカルボニル、4-(3-メチル-4-イソアロピル-1-ピペラジニル)ピペリジニルカルボニル、4-(3-エチル-4-メチル-1-ピペラジニル)ピペリジニルカルボニル、4-(4-メチル-3-イソアロピル-1-ピペラジニル)ピペリジニルカルボニル、4-(3,4,5-トリメチル-1-ホモピペラジニル)ピペリジニルカルボニル、4-(3,4-ジメチル-1-ホモピペラジニル)ピペリジニルカルボニル基等のピペリジン環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるホモピペラジニル基及び置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるピペラジニル基なる群より選ばれる基を1~3個有することのあるピペリジニルカルボニル基を例示できる。

【0074】低級アルコキシカルボニル基置換低級アルケニルカルボニル基としては、例えば2-イソブトキシカルボニルビニルカルボニル、2-メトキシカルボニル-1-メチルビニルカルボニル、3-エトキシカルボニルアリルカルボニル、4-プロボキシカルボニル-3-メチル-1-ブテニルカルボニル、4-ブトキシカルボニル-2-ブテニルカルボニル、4-ペンチルオキシカルボニル-3-ブテニルカルボニル、3-ヘキシルオキシカルボニル-1-メチルアリルカルボニル、5-tert-ブトキシカルボニル-2-ペンテニルカルボニル、6-メトキシカルボニル-2-ヘキセニルカルボニル、3-エトキシカルボニル-1-プロベニルカルボニル基等のアルケニル部分が炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基である炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル基置換アルケニルカルボニル基を例示できる。

【0075】ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれる基を有することのあるピペラジニルカルボニル低級アルケニルカルボニル基としては、例えば、2-(1-ピペラジニル)カルボニル

ルビニルカルボニル、2-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルビニルカルボニル、2-(3-メチル-4-エチル-1-ピペラジニル)カルボニル-1-メチルビニルカルボニル、3-(3-メチル-4-n-プロピル-1-ピペラジニル)カルボニルアリルカルボニル、4-(3,4-ジメチル-1-ピペラジニル)カルボニル-3-メチル-1-ブテニルカルボニル、4-(4-イソプロピル-3-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル-2-ブテニルカルボニル、4-(4-メチル-3-イソプロピル-1-ピペラジニル)カルボニル-3-ブテニルカルボニル、3-(3,4,5-トリメチル-1-ピペラジニル)カルボニル-1-メチルアリルカルボニル、5-(4-tert-ブチル-1-ピペラジニル)カルボニル-2-ペンテニルカルボニル、6-(4-ペンチル-1-ピペラジニル)カルボニル-2-ヘキセニルカルボニル、3-(4-ヘキシル-1-ピペラジニル)カルボニル-1-プロベニルカルボニル、2-(4-ヒドロキシ-1-ピペラジニル)カルボニルビニルカルボニル、2-(3-メチル-4-ヒドロキシピペラジニル)カルボニルビニルカルボニル基等のアルケニル部分が炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状のアルケニル基であり、且つピペラジン環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基及び水酸基なる群より選ばれる基を1~3個有することのあるピペラジニルカルボニルアルケニルカルボニル基を例示できる。

【0076】ピペリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル基を有することのあるピペリジニルカルボニル低級アルケニルカルボニル基としては、例えば、2-(1-ピペリジニル)カルボニルビニルカルボニル、2-[4-(4-メチル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニル]カルボニルビニルカルボニル、2-[4-(3-メチル-4-エチル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニル]カルボニル-1-メチルビニルカルボニル、3-[4-(3-メチル-4-n-プロピル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニル]カルボニルアリルカルボニル、4-[4-(3,4-ジメチル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニル]カルボニル-3-メチル-1-ブテニルカルボニル、4-[4-(4-イソプロピル-3-メチル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニル]カルボニル-2-ブテニルカルボニル、4-[4-(4-メチル-3-イソプロピル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニル]カルボニル-3-ブテニルカルボニル、3-[4-(3,4,5-トリメチル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニル]カルボニル-1-メチルアリルカルボニル、5-[4-(4-tert-ブチル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニル]カルボニル-2-ペンテニルカルボニル、6-[4-(4-ペンチル-1-ホモピペラジニル)-1-

ーピペリジニル〕カルボニル-2-ヘキセニルカルボニル、3-(4-(4-ヘキシル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニル〕カルボニル-1-プロベニルカルボニル基等のアルケニル部分が炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状のアルケニル基であり、且つピペリジン環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を1~3個有することのあるホモピペリジニル基を有することのあるピペリジニルカルボニルアルケニルカルボニル基を例示できる。

【0077】ピペリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル基を有することのあるピペリジニルカルボニル基としては、例えば、2-(1-ピペリジニル)カルボニル、4-(4-メチル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニルカルボニル、4-(3-メチル-4-エチル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニルカルボニル、4-(3-メチル-4-n-プロピル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニルカルボニル、4-(3,4-ジメチル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニルカルボニル、4-(4-イソプロピル-3-メチル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニルカルボニル、4-(4-メチル-3-イソプロピル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニルカルボニル、4-(3,4,5-トリメチル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニルカルボニル、4-(4-tert-ブチル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニルカルボニル、4-(4-ベンチル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニルカルボニル、4-(4-ヘキシル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニルカルボニル基等のピペリジン環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を1~3個有することのあるホモピペラジニル基を有することのあるピペリジニルカルボニル基を例示できる。

【0078】ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル基としては、例えば、ピペラジニルカルボニル、4-メチルピペラジニルカルボニル、3-メチル-4-エチルピペラジニルカルボニル、3-メチル-4-n-プロピルピペラジニルカルボニル、3,4-ジメチルピペラジニルカルボニル、4-イソプロピル-3-メチルピペラジニルカルボニル、4-メチル-3-イソプロピルピペラジニルカルボニル、3,4,5-トリメチルピペラジニルカルボニル、4-tert-ブチルピペラジニルカルボニル、4-ベンチルピペラジニルカルボニル、4-ヘキシルピペラジニルカルボニル基等のピペラジン環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を1~3個有することのあるピペラジニルカルボニル基を例示できる。

【0079】ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニルカルボニル低級ア

ルケニルカルボニル基としては、例えば、2-(1-ピペラジニル)カルボニルビニルカルボニル、2-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルビニルカルボニル、2-(3-メチル-4-エチル-1-ピペラジニル)カルボニル-1-メチルビニルカルボニル、3-(3-メチル-4-n-プロピル-1-ピペラジニル)カルボニルアリルカルボニル、4-(3,4-ジメチル-1-ピペラジニル)カルボニル-3-メチル-1-ブテニルカルボニル、4-(4-イソプロピル-3-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル-2-ブテニルカルボニル、4-(4-メチル-3-イソプロピル-1-ピペラジニル)カルボニル-3-ブテニルカルボニル、3-(3,4,5-トリメチル-1-ピペラジニル)カルボニル-1-メチルアリルカルボニル、5-(4-tert-ブチル-1-ピペラジニル)カルボニル-2-ペンテニルカルボニル、6-(4-ベンチル-1-ピペラジニル)カルボニル-2-ヘキセニルカルボニル、3-(4-ヘキシル-1-ピペラジニル)カルボニル-1-プロベニルカルボニル基等のアルケニル部分が炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状のアルケニル基であり、且つピペラジン環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を1~3個有することのあるピペラジニルカルボニルアルケニルカルボニル基を例示できる。

【0080】窒素原子を1~4個有する5員の飽和又は不飽和複素環基としては、例えば、2-ピロリニル、ピロリジニル、2-イミダゾリニル、イミダゾリジニル、2-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリル、2H-ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,2,3,4-テトラゾリル基等を例示できる。

【0081】低級アルキル基が置換した前記複素環基としては、例えば、1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル、1-エチル-1,2,3,4-テトラゾリル、2-プロピル-2-ピロリニル、3-ブチルピロリジニル、4-ベンチル-2-イミダゾリニル、1-ヘキシルイミダゾリニル、3-メチル-2-ピラゾリニル、2-エチルピラゾリジニル、1-プロピルピロリニル、3-ブチル-2H-ピロリル、1-ベンチルイミダゾリル、4-ヘキシルピラゾリル、3-メチル-1,2,4-トリアゾリル、2-メチル-1,3,4-トリアゾリル、3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-トリメチルイミダゾリル基等の炭素数1~6の直鎖又は分子鎖状アルキル基が1~3個置換した前記複素環基を例示できる。

【0082】フェニル環上に置換基として水酸基、低級アルコキシカルボニル基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるベンゾイル基としては、例えばベンゾイル、2-ヒドロキシベンゾイル、3-ヒドロキシベンゾイル、4-ヒドロキシベンゾイル、

2, 3-ヒドロキシベンゾイル、2, 4, 6-トリヒドロキシベンゾイル、2-メトキシカルボニルベンゾイル、3-エトキシカルボニルベンゾイル、4-プロポキシカルボニルベンゾイル、2-ブトキシカルボニルベンゾイル、2-ペンチルオキシカルボニルベンゾイル、3-ヘキシルオキシカルボニルベンゾイル、3-メトキシカルボニル-4-ヒドロキシベンゾイル、3-メトキシ-4-ヒドロキシベンゾイル、2-メトキシベンゾイル、3-メトキシベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、2-エトキシベンゾイル、3-プロポキシベンゾイル、4-ブトキシベンゾイル、2-ペンチルオキシベンゾイル、3-ヘキシルオキシベンゾイル、2, 4-ジメトキシベンゾイル、3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル、2-エトキシカルボニル-4-メトキシベンゾイル基等のフェニル環上に置換基として水酸基、炭素数1~6の直鎖又は分子鎖状アルコキシカルボニル基及び炭素数1~6の直鎖又は分子鎖状アルコキシ基なる群から選ばれる基を1~3個有することのあるベンゾイル基を例示できる。

【0083】カルボスチリル環上に置換基として低級アルキル基を有することのある3, 4-ジヒドロカルボスチリル基としては、例えば3, 4-ジヒドロカルボスチリル、8-メチル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル、8-エチル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル、1-プロピル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル、3-ブチル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル、4-ペンチル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル、5-ヘキシル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル、6-メチル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル、7-エチル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル、4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル、1, 6, 7-トリメチル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル基等のカルボスチリル環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分子鎖状アルキル基を1~3個有することのある3, 4-ジヒドロカルボスチリル基を例示できる。

【0084】酸素原子、窒素原子及び硫黄原子なる群より選ばれるヘテロ原子を1~2個有する飽和又は不飽和の5~6員の複素環基としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、2H-ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、2-ピロリニル、ピロリジニル、2-イミダゾリニル、イミダゾリジニル、2-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル基等を例示できる。

【0085】カルボキシ基置換低級アルケニルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルケニルカルボニル基、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるビペラジニルカルボニル置換

低級アルケニルカルボニル基、ピペリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるホモビペラジニル基を有することのあるビペリジニルカルボニル置換低級アルケニルカルボニル基及び基-CH=C(R⁶¹)(R⁶²) (R⁶¹及びR⁶²は、同一又は異なって、低級アルカノイル基又は低級アルコキシカルボニル基を示す。)なる群より選ばれる基を置換基として有する前記複素環基としては、例えば2-カルボキシビニルカルボニルフリル、2-メトキシカルボニルビニルカルボニルフリル、2-エトキシカルボニルビニルカルボニルフリル、2-〔2-(4-メチル-1-ビペラジニルカルボニル)ビニルカルボニル〕フリル、2-〔2-(2-(4-(4-メチル-1-ホモビペラジニル)-1-ビペリジニルカルボニル)ビニルカルボニル)フリル、3-カルボキシビニルカルボニルフリル、3-n-プロポキシカルボニルビニルカルボニルフリル、3-〔3-(3, 4-ジメチル-1-ビペラジニルカルボニル)アリルカルボニル〕フリル、2-〔4-(4-(3, 4, 5-トリメチル-1-ホモビペラジニル)-1-ビペリジニルカルボニル)-3-メチル-1-ブテニルカルボニル〕フリル、2-(2, 2-ジアセチルビニル)ピリジル、2-(2, 2-ジエトキシカルボニルビニル)ピリジル、2-(2, 2-ジブチリルビニル)ピリジル、2-カルボキシビニルカルボニルピリジル、2-〔2-(4-メチル-1-ビペラジニルカルボニル)ビニルカルボニル〕ピリジル、3-〔2-(4-メチル-1-ビペラジニルカルボニル)ビニルカルボニル〕チエニル、3-カルボキシビニルカルボニルチエニル基等のアルケニル部分が炭素数2~6の直鎖又は分子鎖状アルケニル基であるカルボキシ基置換アルケニルカルボニル基、アルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分子鎖状アルコキシ基であり且つアルケニル部分が炭素数2~6の直鎖又は分子鎖状アルケニル基であるアルコキシカルボニル基置換アルケニルカルボニル基、アルケニル部分が炭素数2~6の直鎖又は分子鎖状アルケニル基であり且つビペラジン環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分子鎖状アルキル基を1~3個有することのあるビペラジニルカルボニルアルケニルカルボニル基、アルケニル部分が炭素数が2~6の直鎖又は分子鎖状アルケニル基であり且つビペリジン環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分子鎖状アルキル基を1~3個有することのあるホモビペラジニル基を有することのあるビペリジニルカルボニルアルケニルカルボニル基及び基-CH=C(R⁶¹)(R⁶²) (R⁶¹及びR⁶²は、同一又は異なって、炭素数1~6の直鎖又は分子鎖状アルカノイル基又はアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分子鎖状アルコキシ基であるアルコキシカルボニル基を示す。)なる群より選ばれる基を置換基として有する前記複素環基を例示できる。

【0086】本発明の一般式(1)のベンゾチアゾール誘導体には、下記の種々の態様の化合物が含まれる。

【0087】(1) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が低級アルケニルカルボニル基を有することのある2,3-ジヒドロベンゾフリル基である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

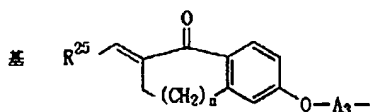
【0088】(2) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が低級アルケニルカルボニル基を有することのあるクロマニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0089】(3) R^1 が水素原子を示し、 R^2 がフェニル環上に置換基としてカルボキシ置換低級アルケニルカルボニル基を有することのあるアニリノ基である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0090】(4) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基

【0091】

【化17】

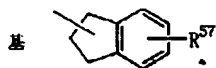


【0092】(R^{25} 、 n 及び A_3 は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0093】(5) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基

【0094】

【化18】

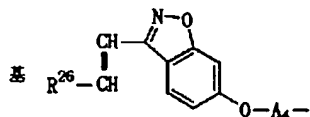


【0095】(R^{57} は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0096】(6) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基

【0097】

【化19】



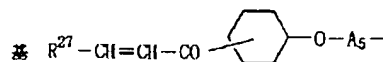
【0098】(R^{26} 及び A_4 は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0099】(7) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基-(Z_1)₁- R^{60} (R^{60} 、1及び Z_1 は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0100】(8) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基

【0101】

【化20】

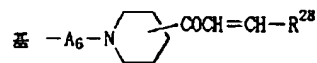


【0102】(R^{27} 及び A_5 は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0103】(9) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基

【0104】

【化21】



【0105】(R^{28} 及び A_6 は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0106】(10) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が低級アルケニルカルボニル基を有することのある2,3-ジヒドロベンゾフリル基である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

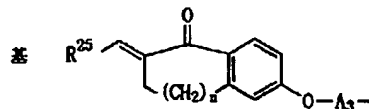
【0107】(11) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が低級アルケニルカルボニル基を有することのあるクロマニル基である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0108】(12) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 がフェニル環上に置換基としてカルボキシ置換低級アルケニルカルボニル基を有することのあるアニリノ基である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0109】(13) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0110】

【化22】

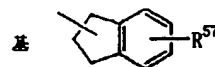


【0111】(R^{25} 、 n 及び A_3 は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0112】(14) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0113】

【化23】



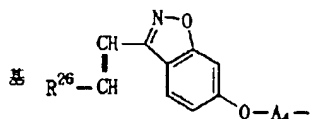
【0114】(R^{57} は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0115】(15) R^1 が低級アルカノイルオキシ置

換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0116】

【化24】



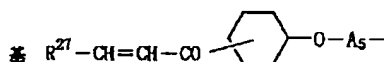
【0117】(R^{26} 及び A_4 は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0118】(16) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基-(Z_1)₁- R^{60} (R^{60} 、1及び Z_1 は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0119】(17) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0120】

【化25】

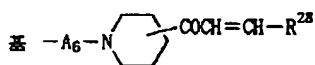


【0121】(R^{27} 及び A_5 は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0122】(18) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0123】

【化26】

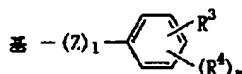


【0124】(R^{28} 及び A_6 は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0125】(19) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基

【0126】

【化27】

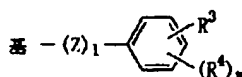


【0127】(1が1を示し、 Z が基-A-O- (A は前記一般式(1)における定義に同じ。))を示し、 R^3 がアルケニルカルボニル基を示し、 R^4 及び m は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0128】(20) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基

【0129】

【化28】

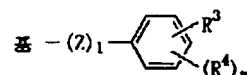


【0130】(1が1を示し、 Z が基-A-O- (A は前記一般式(1)における定義に同じ。))を示し、 R^3 が基-CO-C(R^6)=C(R^7) R^8 (R^6 、 R^7 及び R^8 は前記一般式(1)における定義に同じ。))を示し、 R^4 及び m は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0131】(21) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基

【0132】

【化29】

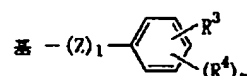


【0133】(1が1を示し、 Z が基-A-O- (A は前記一般式(1)における定義に同じ。))を示し、 R^3 がフェニル環上に置換基としてカルボキシ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるベンゾイル基を示し、 R^4 及び m は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0134】(22) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基

【0135】

【化30】

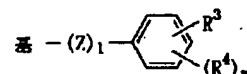


【0136】(1が1を示し、 Z が基-A-O- (A は前記一般式(1)における定義に同じ。))を示し、 R^3 が置換基としてオキシ基を有することのある2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル低級アルカノイル基を示し、 R^4 及び m は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0137】(23) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基

【0138】

【化31】

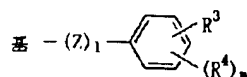


【0139】(1が1を示し、 Z が基-A-O- (A は前記一般式(1)における定義に同じ。))を示し、 R^3 が置換基としてオキシ基を有することのある1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル低級アルカノイル基を示し、 R^4 及び m は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0140】(24) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基

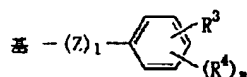
【0141】

【化32】



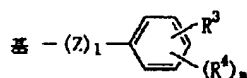
【0142】(1が1を示し、Zが基-A-O-(Aは前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、R³が置換基として水酸基及び低級アルキル基なる群より選ばれる基を有することのある2,5-ジヒドロフラノ〔4,3-c〕ピリジル低級アルカノイル基を示し、R⁴及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0143】(25) R¹が水素原子を示し、R²が基
【0144】
【化33】



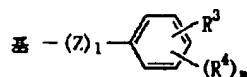
【0145】(1が1を示し、Zが基-A-O-(Aは前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、R³が基-COCHR¹⁸CHR¹⁶R¹⁷(R¹⁶、R¹⁷及びR¹⁸は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、R⁴及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0146】(26) R¹が水素原子を示し、R²が基
【0147】
【化34】



【0148】(1が1を示し、Zが基-A₁NR⁵-(R⁵及びA₁は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、R³がアルケニルカルボニル基を示し、R⁴及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

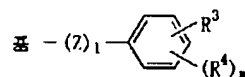
【0149】(27) R¹が水素原子を示し、R²が基
【0150】
【化35】



【0151】(1が1を示し、Zが基-A₁NR⁵-(R⁵及びA₁は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、R³が-CO-C(R⁶)=CR⁷R⁸(R⁶、R⁷及びR⁸は前記における定義に同じ。)を示し、R⁴及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

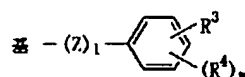
【0152】(28) R¹が水素原子を示し、R²が基

【0153】
【化36】



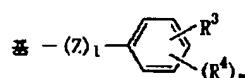
【0154】(1が1を示し、Zが基-A₁NR⁵-(R⁵及びA₁は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、R³がフェニル環上に置換基としてカルボキシ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるベンゾイル基を示し、R⁴及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0155】(29) R¹が水素原子を示し、R²が基
【0156】
【化37】



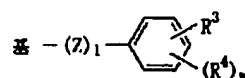
【0157】(1が1を示し、Zが基-A₁NR⁵-(R⁵及びA₁は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、R³が置換基としてオキソ基を有することのある2,3,4,5-テトラヒドロフリル低級アルカノイル基を示し、R⁴及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0158】(30) R¹が水素原子を示し、R²が基
【0159】
【化38】



【0160】(1が1を示し、Zが基-A₁NR⁵-(R⁵及びA₁は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、R³が置換基としてオキソ基を有することのある1,3-ジヒドロイソベンゾフリル低級アルカノイル基を示し、R⁴及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

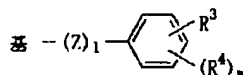
【0161】(31) R¹が水素原子を示し、R²が基
【0162】
【化39】



【0163】(1が1を示し、Zが基-A₁NR⁵-(R⁵及びA₁は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、R³が置換基として水酸基及び低級アルキル基なる群より選ばれる基を有することのある2,5-ジヒドロフラノ〔4,3-c〕ピリジル低級アルカノイル基を示し、R⁴及びmは前記一般式(1)における定義に同

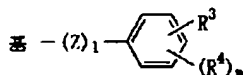
じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0164】(32) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基
【0165】
【化40】



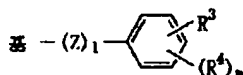
【0166】(1が1を示し、Zが基-A₁NR⁵-(R⁵及びA₁は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 が基-COCHR¹⁶CHR¹⁶R¹⁷(R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0167】(33) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基
【0168】
【化41】



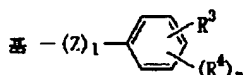
【0169】(1が0を示し、 R^3 がアルケニルカルボニル基を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0170】(34) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基
【0171】
【化42】



【0172】(1が0を示し、 R^3 が基-CO-C(R^6)=CR⁷R⁸(R^6 、 R^7 及び R^8 は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

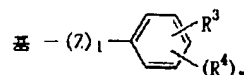
【0173】(35) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基
【0174】
【化43】



【0175】(1が0を示し、 R^3 がフェニル環上に置換基としてカルボキシ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるベンゾイル基を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

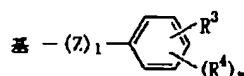
【0176】(36) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基

【0177】
【化44】



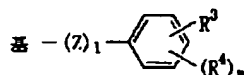
【0178】(1が0を示し、 R^3 が置換基としてオキソ基を有することのある2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル低級アルカノイル基を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0179】(37) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基
【0180】
【化45】



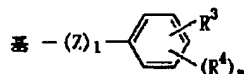
【0181】(1が0を示し、 R^3 が置換基としてオキソ基を有することのある1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル低級アルカノイル基を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0182】(38) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基
【0183】
【化46】



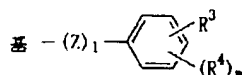
【0184】(1が0を示し、 R^3 が置換基として水酸基及び低級アルキル基なる群より選ばれる基を有することのある2, 5-ジヒドロフラノ[4, 3-c]ピリジル低級アルカノイル基を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0185】(39) R^1 が水素原子を示し、 R^2 が基
【0186】
【化47】



【0187】(1が0を示し、 R^3 が基-COCHR¹⁶CHR¹⁶R¹⁷(R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0188】(40) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基
【0189】
【化48】

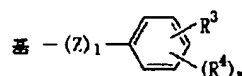


【0190】(1が1を示し、Zが基-A-O-(Aは前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 が-CO-C(R^6)=CR⁷R⁸(R^6 、 R^7 及び R^8 は前記における定義に同じ。)を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0191】(41) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0192】

【化49】

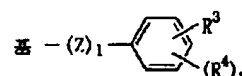


【0193】(1が1を示し、Zが基-A-O-(Aは前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 がフェニル環上に置換基としてカルボキシ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるベンゾイル基を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0194】(42) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0195】

【化50】

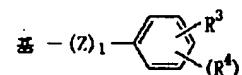


【0196】(1が1を示し、Zが基-A-O-(Aは前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 が置換基としてオキシ基を有することのある2,3,4,5-テトラヒドロフリル低級アルカノイル基を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0197】(43) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0198】

【化51】



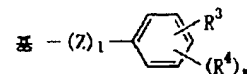
【0199】(1が1を示し、Zが基-A-O-(Aは前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 が置換基としてオキシ基を有することのある1,3-ジヒドロイソベンゾフリル低級アルカノイル基を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導

体又はその塩。

【0200】(44) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0201】

【化52】

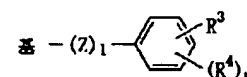


【0202】(1が1を示し、Zが基-A-O-(Aは前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 が置換基として水酸基及び低級アルキル基なる群より選ばれる基を有することのある2,5-ジヒドロフラノ〔4,3-c〕ピリジル低級アルカノイル基を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0203】(45) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0204】

【化53】

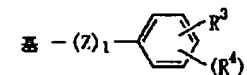


【0205】(1が1を示し、Zが基-A-O-(Aは前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 が基-COCHR¹⁸CHR¹⁶R¹⁷(R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0206】(46) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0207】

【化54】

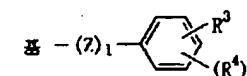


【0208】(1が1を示し、Zが基-A₁NR⁵-(R^5 及びA₁は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 がアルケニルカルボニル基を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0209】(47) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0210】

【化55】

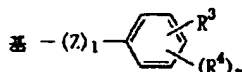


【0211】(1が1を示し、Zが基 $-A_1NR^5-(R^5$ 及び A_1 は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 が $-CO-C(R^6)=CR^7R^8$ (R^6 、 R^7 及び R^8 は前記における定義に同じ。)を示し、 R^4 及び m は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0212】(48) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0213】

【化56】

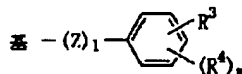


【0214】(1が1を示し、Zが基 $-A_1NR^5-(R^5$ 及び A_1 は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 がフェニル環上に置換基としてカルボキシ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるベンゾイル基を示し、 R^4 及び m は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0215】(49) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0216】

【化57】

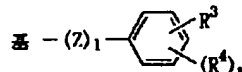


【0217】(1が1を示し、Zが基 $-A_1NR^5-(R^5$ 及び A_1 は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 が置換基としてオキシ基を有することのある2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル低級アルカノイル基を示し、 R^4 及び m は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0218】(50) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0219】

【化58】



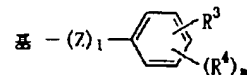
【0220】(1が1を示し、Zが基 $-A_1NR^5-(R^5$ 及び A_1 は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 が置換基としてオキシ基を有することのある1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル低級アルカノイル基を示し、 R^4 及び m は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0221】(51) R^1 が低級アルカノイルオキシ置

換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0222】

【化59】

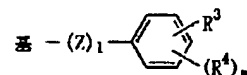


【0223】(1が1を示し、Zが基 $-A_1NR^5-(R^5$ 及び A_1 は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 が置換基として水酸基及び低級アルキル基なる群より選ばれる基を有することのある2, 5-ジヒドロフラノ〔4, 3-c〕ピリジル低級アルカノイル基を示し、 R^4 及び m は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0224】(52) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0225】

【化60】

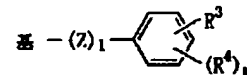


【0226】(1が1を示し、Zが基 $-A_1NR^5-(R^5$ 及び A_1 は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^3 が基 $-COCHR^{18}CHR^{16}R^{17}$ (R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^4 及び m は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0227】(53) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0228】

【化61】

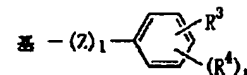


【0229】(1が0を示し、 R^3 がアルケニルカルボニル基を示し、 R^4 及び m は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0230】(54) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0231】

【化62】



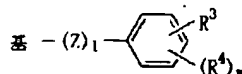
【0232】(1が0を示し、 R^3 が $-CO-C(R^6)=CR^7R^8$ (R^6 、 R^7 及び R^8 は前記における定義に同じ。)を示し、 R^4 及び m は前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベン

ゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0233】(55) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0234】

【化63】

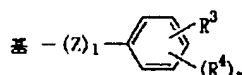


【0235】(1が0を示し、 R^3 がフェニル環上に置換基としてカルボキシ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるベンゾイル基を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0236】(56) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0237】

【化64】

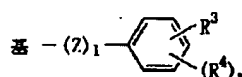


【0238】(1が0を示し、 R^3 が置換基としてオキソ基を有することのある2, 3, 4, 5-テトラヒドロフリル低級アルカノイル基を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0239】(57) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

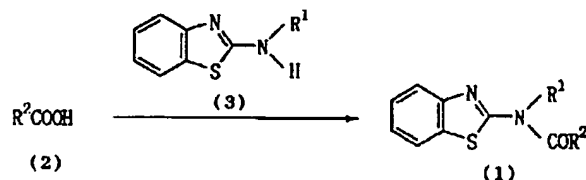
【0240】

【化65】



【0241】(1が0を示し、 R^3 が置換基としてオキソ基を有することのある1, 3-ジヒドロイソベンゾフリル低級アルカノイル基を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

反応式-1



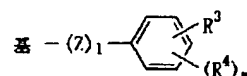
【0252】〔式中 R^1 及び R^2 は前記に同じ。〕

反応式-1で示される方法は、一般式(2)のカルボン酸と一般式(3)のアミンとを、通常のアミド結合生成反応にて反応させる方法である。酸アミド結合生成反応には公知のアミド結合生成反応の条件を容易に適用できる。例えば(イ)混合酸無水物法、即ちカルボン酸

【0242】(58) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0243】

【化66】

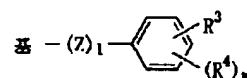


【0244】(1が0を示し、 R^3 が置換基として水酸基及び低級アルキル基なる群より選ばれる基を有することのある2, 5-ジヒドロフラノ〔4, 3-c〕ピリジル低級アルカノイル基を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0245】(59) R^1 が低級アルカノイルオキシ置換低級アルキル基を示し、 R^2 が基

【0246】

【化67】



【0247】(1が0を示し、 R^3 が基- COCHR^{18} $\text{CHR}^{16}\text{R}^{17}$ (R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} は前記一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 R^4 及びmは前記一般式(1)における定義に同じ。)である前記一般式(1)で表されるベンゾチアゾール誘導体又はその塩。

【0248】(60) 2-(4-(2-ブテノイル)-2-(3-モルホリノプロピル)フェノキシメチルカルボニルアミノ)ベンゾチアゾール又はその塩。

【0249】(61) 2-{2-メトキシ-4-[3-{N-(3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル)-N-エチルアミノカルボニル}アクリロイル]フェノキシメチルカルボニルアミノ}ベンゾチアゾール又はその塩。

【0250】本発明の化合物は、種々の方法により製造することができる。

【0251】

【化68】

(2)にアルキルハロ炭酸エステルを反応させて混合酸無水物とし、これにアミン(3)を反応させる方法、

(ロ)活性エステル法、即ちカルボン酸(2)をp-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステルとし、これにアミン(3)を反応させ

る方法、(ハ)カルボジイミド法、即ちカルボン酸(2)にアミン(3)をジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等の活性化剤の存在下に縮合反応させる方法、(ニ)その他の方法、例えばカルボン酸(2)を無水酢酸等の脱水剤によりカルボン酸無水物とし、これにアミン(3)を反応させる方法、カルボン酸(2)と低級アルコールとのエステルにアミン(3)を高圧高温下に反応させる方法、カルボン酸(2)の酸ハロゲン化物、即ちカルボン酸ハライドにアミン(3)を反応させる方法等を挙げることができる。

【0253】上記混合酸無水物法(イ)において用いられる混合酸無水物は、通常のショッテンーバウマン反応と同様の反応により得られ、これを通常単離することなくアミン(3)と反応させることにより一般式(1)の本発明化合物が製造される。上記ショッテンーバウマン反応は塩基性化合物の存在下に行なわれる。用いられる塩基性化合物としては、ショッテンーバウマン反応に慣用の化合物例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1-メチル-2-ピロリジノン(NMP)、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。該反応は、通常-20~100℃程度、好ましくは-20~50℃程度において行なわれ、反応時間は5分~10時間程度、好ましくは5分~2時間程度である。得られた混合酸無水物とアミン(3)との反応は通常-20~150℃程度、好ましくは-20~50℃程度において行なわれ、反応時間は5分~35時間程度、好ましくは5分~30時間程度である。混合酸無水物法は一般に溶媒中塩基性化合物存在下で行なわれる。用いられる塩基性化合物がいずれも使用することができる。用いられる溶媒としては混合酸無水物法に慣用の溶媒がいずれも使用可能であり、具体的にはクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、p-クロロベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等又は之等の混合溶媒等が挙げられる。混合酸無水物法において使用されるアルキルハロ炭酸エス

テルとしては例えばクロロ蟻酸メチル、ブromo蟻酸メチル、クロロ蟻酸エチル、ブromo蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル等が挙げられる。該法におけるカルボン酸(2)、アルキルハロ炭酸エステル及びアミン(3)の使用割合は、通常等モルずつとするのがよいが、カルボン酸(2)に対してアルキルハロ炭酸エステル及びアミン(3)はそれぞれ1~1.5倍モル量程度の範囲内で使用することができる。

【0254】また前記その他の方法(ニ)の内、カルボン酸ハライドにアミン(3)を反応させる方法を採用する場合、該反応は塩基性化合物の存在下に、適当な溶媒中で行なわれる。用いられる塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば上記ショッテンーバウマン反応に用いられる塩基性化合物の他に、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を例示できる。また用いられる溶媒としては、例えば上記混合酸無水物法に用いられる溶媒の他に、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ピリジン、アセトン、水等を例示できる。アミン(3)とカルボン酸ハライドとの使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択でき、通常後者に対して前者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル~5倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常-20~180℃程度、好ましくは-10~150℃程度にて行なわれ、一般に5分~30時間程度で反応は完結する。

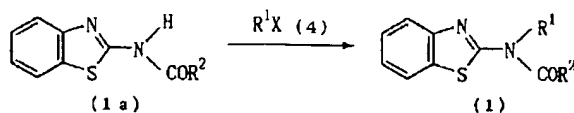
【0255】更に上記反応式-1に示すアミド結合生成反応は、カルボン酸(2)とアミン(3)とを、フェニルホスフィン-2,2'-ジチオジピリジン、ジフェニルホスフィニルクロリド、フェニル-N-フェニルホスホラミドクロリデート、ジエチルクロロホスフェート、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、N,N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド等のリン化合物の縮合剤の存在下に反応させる方法によっても実施できる。

【0256】該反応は、上記カルボン酸ハライドにアミン(3)を反応させる方法で用いられる溶媒及び塩基性化合物の存在下に、通常-20~150℃程度、好ましくは0~100℃程度付近にて行なわれ、一般に5分~30時間程度にて反応は終了する。縮合剤及びアミン(3)の使用量はカルボン酸(2)に対して夫々少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル~2倍モル量程度使用するのがよい。

【0257】

【化69】

反応式-2



【0258】〔式中 R^1 及び R^2 は前記に同じ。 X はハロゲン原子を示す。〕

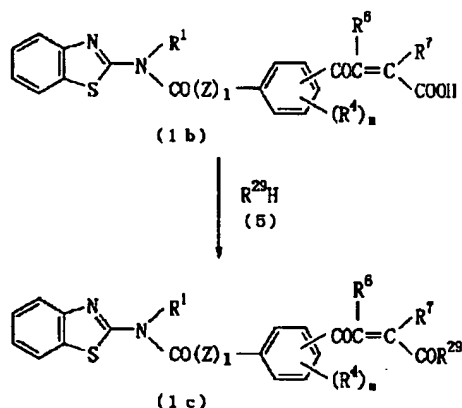
化合物(1a)と化合物(4)の反応は、一般に適当な不活性溶媒中又は無溶媒下、塩基性化合物の存在下又は非存在下にて行なわれる。用いられる不活性溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等の低級アルコール類、水、酢酸、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。また塩基性化合物としては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナト

リウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート、ピリジン、N-エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン(DABCO)等の有機塩基等を挙げることができる。化合物(1a)と化合物(4)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲で適宜選択すればよいが、前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル〜10倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常0〜200℃程度、好ましくは0〜170℃程度にて行なわれ、一般に30分〜75時間程度で反応は終了する。該反応系内には沃化ナトリウム、沃化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化合物、銅粉等を添加してもよい。

【0259】

【化70】

反応式-3



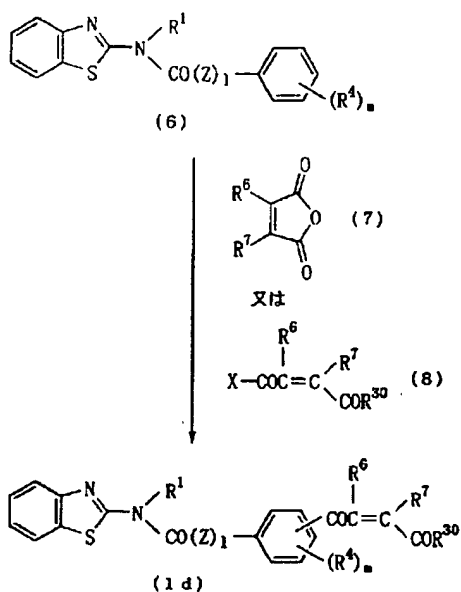
【0260】〔式中 R^1 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 Z 、 m 及び1は前記に同じ。 R^{29} は基- $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ (R^{12} 及び R^{13} は前記に同じ。)又は複素環中基-N<を少なくとも一つ有する前記R中で定義した複素環残基を示す。〕
化合物(1b)と化合物(5)の反応は、前記反応式-

1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0261】

【化71】

反応式-4



【0262】〔式中 R^1 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 Z 、 l 、 X 及び m は前記に同じ。 R^{30} は水酸基又は低級アルコキシ基を示す。〕

化合物(6)と化合物(7)又は化合物(8)との反応は、一般にフリーデルクラフツ反応(Friedel-Crafts Reaction)と呼ばれ、適当な溶媒中ルイス酸の存在下に行なわれることができる。ここで使用されるルイス酸としては、一般にこの種のフリーデルクラフツ反応で用いられるルイス酸をいずれも使用可能であるが、例えば塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、塩化錫、三臭化ホウ素、三弗化ホウ素、濃硫酸等を例示できる。使用される溶媒としては、例えば二硫化炭素、ニトロベンゼン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類

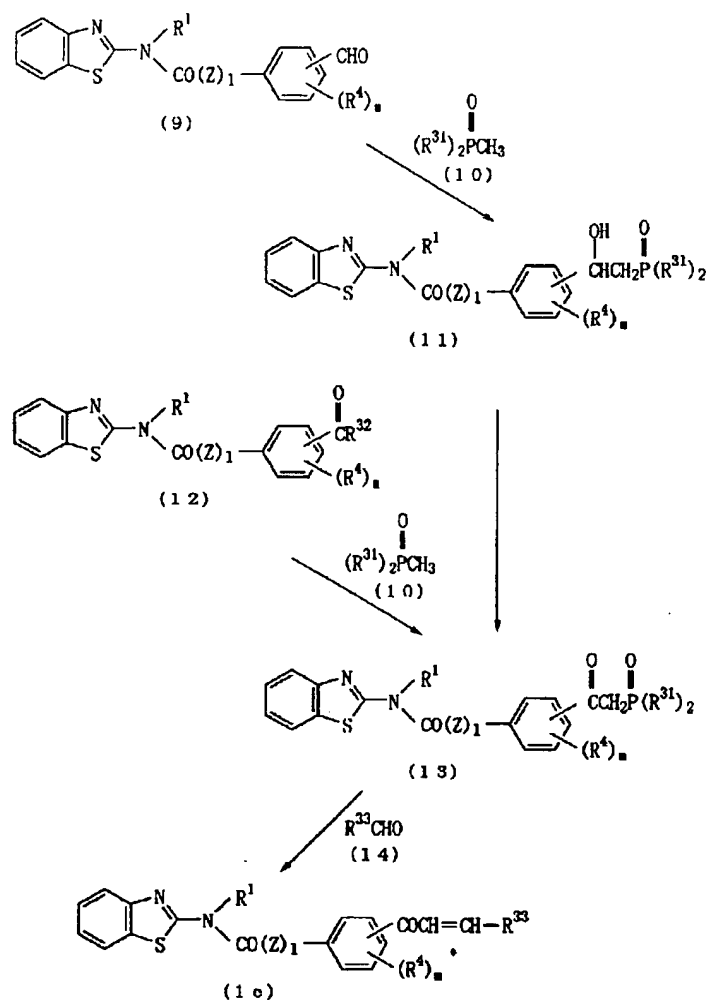
等を例示できる。化合物(7)又は(8)の使用量としては、化合物(6)に対して、少なくとも等モル、好ましくは等モル～5倍モル量使用するのがよい。ルイス酸の使用量としては、化合物(6)に対して、通常1～6倍モル量とするのがよい。該反応は、通常0～120℃、好ましくは0～70℃程度で、0.5～24時間程度にて終了する。

【0263】 R^{30} が低級アルコキシ基を示す化合物(1d)の場合には、後記反応式-6における化合物(1f)を化合物(1g)に導く反応と同様の反応条件下に処理することにより、対応する R^{30} が水酸基を示す化合物(1d)に導くことができる。

【0264】

【化72】

反応式-5



【0265】〔式中 R^1 、 Z 、 1 、 R^4 及び m は、前記に同じ。 R^{31} 及び R^{32} はそれぞれ低級アルコキシ基を示す。 R^{33} は、水素原子、アルケニル基、アルキル基（ここでアルケニル基は炭素数1～10の二重結合を1～2個有するアルケニル基を示し、アルキル基は炭素数1～10の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を示す。）、フェニル環上に置換基としてカルボキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、低級アルコキシ基及び基 $-\text{COR}^9$ （ R^9 は窒素原子又は酸素原子を1～2個有する5～6員の飽和複素環基、該複素環基上には置換基として低級アルキル基、水酸基、低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基、低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基置換低級アルキル基及び低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル基なる群より選ばれる基を有していてもよい。）なる群より選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基、ベンゾイル基、フェニル低級アルキル基、シクロアルキル基、ピペラジニル低級アルキル基、低級アルカノイル基、水酸基置換低級アルキル基、基 $-\text{A}-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ （ A は、前記に同じ。 R^{10} 及び

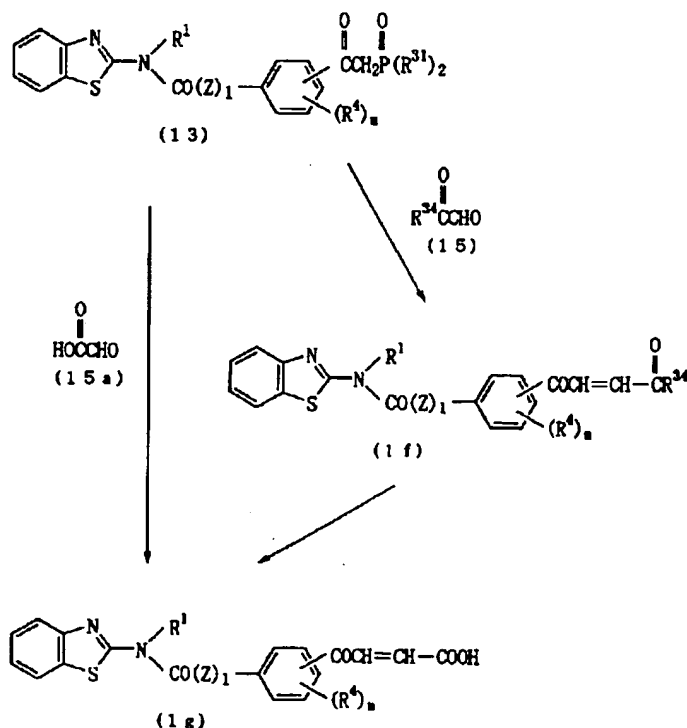
R^{11} は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基を示す。）、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、低級アルケニルオキシカルボニル基置換低級アルキル基、又は基 $-(\text{Wa})_1-\text{R}$ （ Wa は、基 $-\text{ACO}-$ を示す。 1 及び A は、前記に同じ。 R は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1～4個有する5～10員の単環又は二項環の飽和又は不飽和の複素環残基を示す。該複素環基には、置換基として低級アルキル基、水酸基、置換基として低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基及びオキソ基なる群より選ばれる基を有していてもよい。）を示す。〕

化合物(9)と化合物(10)との反応は、塩基性化合物の存在下又は非存在下、適当な溶媒中で行なわれる。用いられる塩基性化合物としては、金属ナトリウム、金属カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、水

酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムメトキシド等の金属アルコラート類、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等のアルキル及びアリールリチウム又はリチウムアミド類、ビリジン、ピペリジン、キノリン、トリエチルアミン、*N,N*-ジメチルアニリン等の有機塩基等を例示できる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれも使用できるが、例えば、水、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、*n*-ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、ビリジン、*N,N*-ジメチルアニリン等のアミン類、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N'*-ジメチルプロピルウレア、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度は、通常-80~150℃、好ましくは-80~120℃付近とするのがよく、一般に0.5~15時間程度で反応は終了する。塩基性化合物としてアルキル及びアリールリチウム又はリチウムアミド類、金属アルコラート類を用いるときは、溶媒は無水の溶媒がよい。

【0266】化合物(11)を化合物(13)に導く反

反応式-6



応は、適当な溶媒中、酸化剤の存在下に行われる。ここで使用される酸化剤としては、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン(DDQ)等のベンゾキノン類、ビリジニウムクロクロロメイト、ビリジニウムジクロロメイト等のビリジニウムクロム酸塩、ジメチルスルホキシド-オキサリルクロリド、重クロム酸、重クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウム等の重クロム酸塩、過マンガン酸、過マンガン酸カリウム、過マンガン酸ナトリウム等の過マンガン酸塩、二酸化マンガン等を例示できる。使用される溶媒としては、例えば、水、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸、メタノール、エタノール等のアルコール類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド又はこれらの混合溶媒を例示できる。酸化剤は、通常出発原料に対して通常大過剰量使用するのがよい。反応は、通常0~200℃程度、好ましくは0~150℃程度にて、1~10時間程度にて終了する。

【0267】化合物(12)と化合物(10)との反応は、前記化合物(9)と化合物(10)との反応と同様の反応条件下に行なわれる。

【0268】化合物(13)と化合物(14)との反応は、前記化合物(9)と化合物(10)との反応と同様の反応条件下に行なわれる。

【0269】

【化73】

【0270】〔式中 R^1 、 Z 、 l 、 R^4 、 m 及び R^{31} は前記に同じ。 R^{34} は低級アルコキシ基を示す。〕

化合物(13)と化合物(15)との反応及び化合物(13)と化合物(15a)との反応は、前記化合物(9)と化合物(10)の反応と同様の反応条件下に行なわれる。

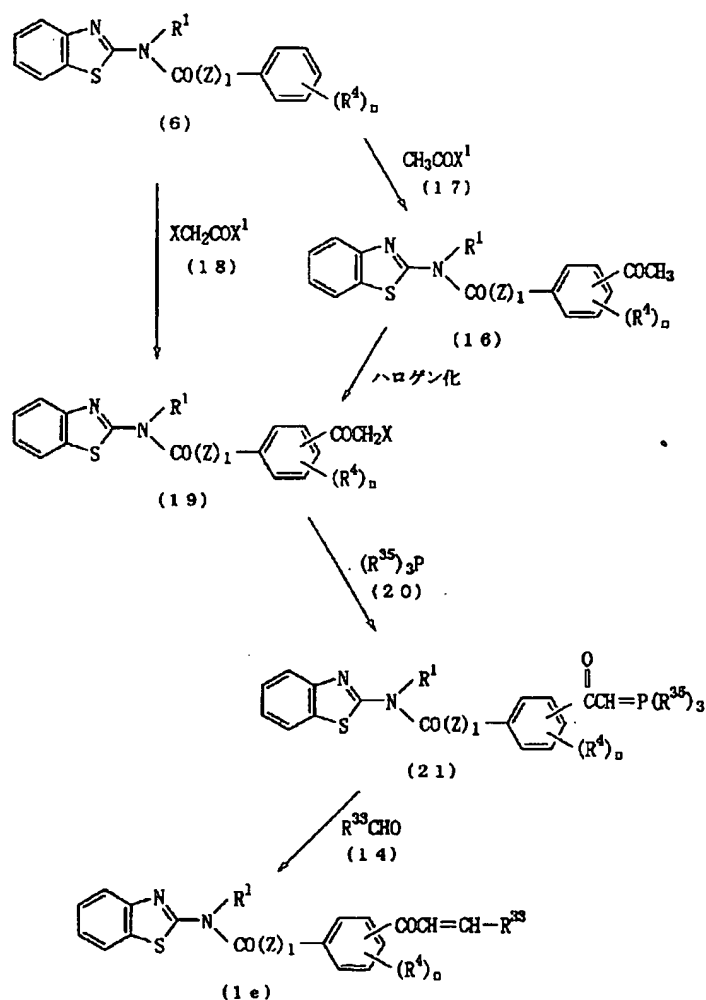
【0271】化合物(1f)を化合物(1g)に導く反応は、適当な溶媒中又は無溶媒で、酸又は塩基性化合物の存在下に実施することができる。用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテ

ル等のエーテル類、酢酸、ギ酸等の脂肪酸類、これらの混合溶媒等を挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸やギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、芳香族スルホン酸等の有機酸等を挙げることができ、また塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物等を挙げることができる。該反応は、通常室温～200℃程度、好ましくは室温～150℃程度にて好適に進行し、一般に10分～25時間程度で終了する。

【0272】

【化74】

反応式-7



【0273】〔式中 R^1 、 Z 、 l 、 R^4 、 R^{33} 、 m 及び X は前記に同じ。 X^1 はハロゲン原子を示す。 R^{35} はフェニル基を示す。〕

化合物(6)と化合物(17)との反応及び化合物(6)と化合物(18)との反応は、前記反応式-4における化合物(6)と化合物(7)又は化合物(8)と

の反応と同様の反応条件下に行なわれる。

【0274】化合物(16)のハロゲン化反応は、適当な溶媒中、ハロゲン化剤の存在下に行われる。ここで使用されるハロゲン化剤としては、例えば臭素、塩素等のハロゲン分子、塩化ヨウ素、スルフルクロリド、臭化第2銅等の銅化合物、N-ブromoコハク酸イミド、N-

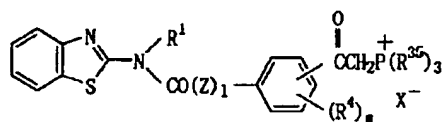
クロロコハク酸イミド等のN-ハロゲン化コハク酸イミド等を例示できる。使用される溶媒としては、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸、二硫化炭素等を例示できる。ハロゲン化剤の使用量としては、化合物(16)に対して、通常等モル～10倍モル量、好ましくは等モル～5倍モル量使用するのがよい。該反応は、通常0℃～溶媒の沸点温度、好ましくは0～100℃付近にて通常5分～20時間程度にて終了する。

【0275】化合物(19)と化合物(20)の反応は、適当な溶媒中、通常0～150℃、好ましくは0～120℃付近にて、一般に1～10時間程度で反応は終了する。ここで使用される溶媒としては、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応中、カルボラ酸ハライドにアミン(3)を反応させる方法で用いた溶媒をいずれも使用することができる。化合物(20)の使用量は、化合物(19)に対して少なくとも等モル量、好ましくは等モル～1.5倍モル量とするのがよい。

【0276】上記反応で、一般式

【0277】

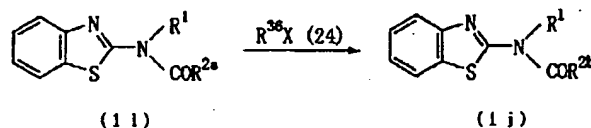
【化75】



【0278】〔式中R¹、R⁴、R³⁵、1、Z、m及びXは前記に同じ。〕で表される化合物が得られ、このものを適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に処理することにより化合物(21)に導くことができる。ここで使用される溶媒及び塩基性化合物は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応中、カルボン酸ハライドにアミン(3)を反応させる方法で用いた溶媒及び塩基性化合物をいずれも使用することができる。該反応は通常0～100℃、好ましくは0～70℃付近にて行われ、一般に5分～5時間程度にて終了する。

【0279】化合物(21)と化合物(14)の反応は、前記反応式-5における化合物(9)と化合物(1

反応式-9



【0284】〔式中R¹及びXは前記に同じ。R^{2a}は2,3-ジヒドロベンゾフリル基又はクロマンニル基を示す。R^{2b}は低級アルケニルカルボニル基を有する2,3-ジヒドロベンゾフリル基又は低級アルケニルカルボニル基を有するクロマンニル基を示す。R³⁶は低級アルケニ

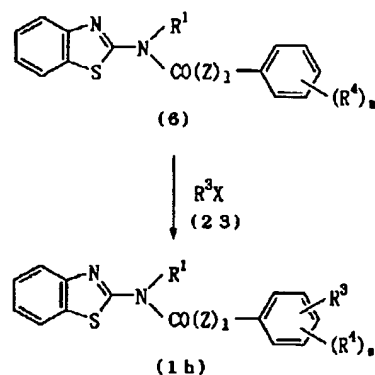
ル〕との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0280】或いは、化合物(21)と化合物(14)の反応は、適当な溶媒中でも行われる。この反応は、通常0～150℃、好ましくは室温～100℃付近にて進行し、一般に0.5～8時間程度にて終了する。ここで使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさない溶媒であればいずれも使用可能であるが、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグライム、モノグライム等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の極性溶媒等を例示できる。化合物(14)の使用量としては、化合物(21)に対して通常少なくとも等モル、好ましくは等モル～5倍モル量使用するのがよい。

【0281】

【化76】

反応式-8



【0282】〔式中R¹、Z、1、R⁴、m、X及びR³は前記に同じ。〕

化合物(6)と化合物(23)との反応は、前記反応式-4における化合物(6)と化合物(7)又は化合物(8)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0283】

【化77】

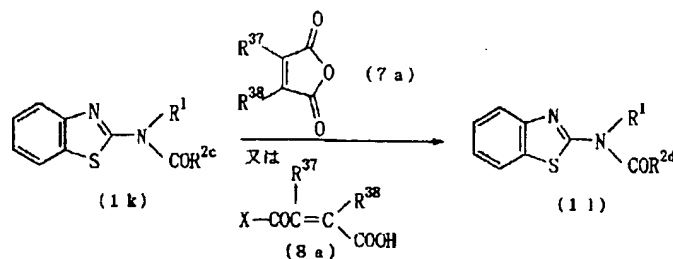
ルカルボニル基を示す。〕

化合物(1i)と化合物(24)との反応は、前記反応式-4における化合物(6)と化合物(7)又は化合物(8)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0285】

【化78】

反応式-10



【0286】〔式中 R^1 及び X は前記に同じ。 R^{2c} はアニリノ基、 R^{2d} はフェニル環上に置換基として基 $-CO-C(R^{37})=C(R^{38})COOH$ を有するアニリノ基を示す。 R^{37} 及び R^{38} は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。〕

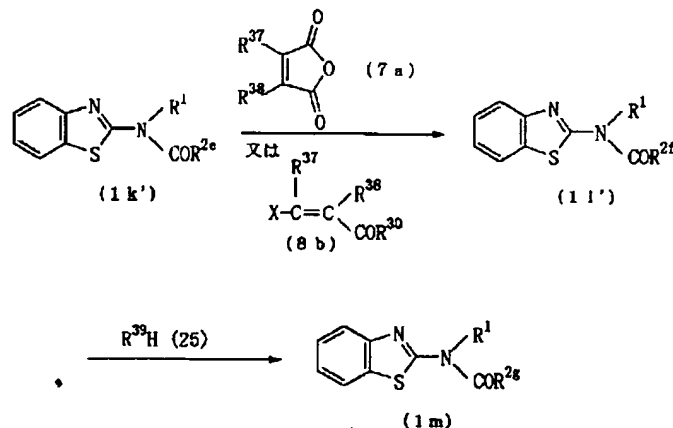
化合物(1k)と化合物(7a)又は化合物(8a)と

の反応は、前記反応式-4における化合物(6)と化合物(7)又は化合物(8)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0287】

【化79】

反応式-11



【0288】〔式中 R^1 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 及び X は前記に同じ。 R^{2e} は基 $-(Z_1)_1-R^{60a}$ (Z_1 及び1は前記に同じ。 R^{60a} は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子なる群より選ばれるヘテロ原子を1~2個有する飽和又は不飽和の5~6員の複素環基を示す。))を示す。 R^{39} はピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基又はピペリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル基を有することのあるピペリジニル基を示す。 R^{2f} は複素環上に置換基として基 $-CO-C(R^{37})=C(R^{38})COR^{30}$ (R^{37} 、 R^{38} 及び R^{30} は前記に同じ。))を有する基 $-(Z_1)_1-R^{60a}$ (Z_1 、1及び R^{60a} は前記に同じ。)、 R^{2g} は複素環上に置換基として基 $-CO-C(R^{37})=C(R^{38})COR^{39}$ (R^{37} 、 R^{38} 及び R^{39} は前記に同じ。))を有する基 $-(Z_1)_1-R^{60a}$ (Z_1 、1及び R^{60a} は前記に同じ。))を示す。〕

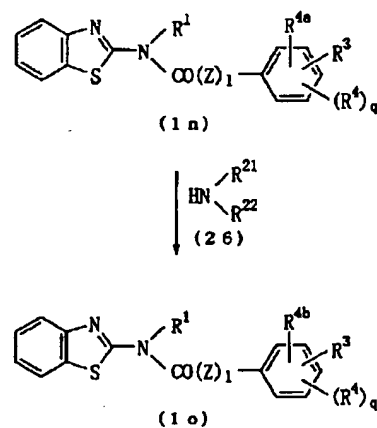
化合物(1k')と化合物(7a)又は化合物(8a)との反応は、前記反応式-4における化合物(6)と化合物(7)又は化合物(8)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0289】化合物(1l')と化合物(25)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0290】

【化80】

反応式-12

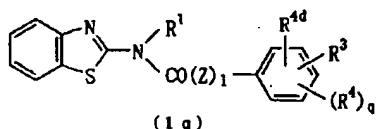
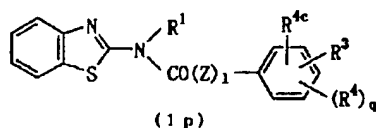


【0291】〔式中 R^1 、 Z 、 l 、 R^3 、 R^4 、 R^{21} 及び R^{22} は前記に同じ。 R^{4a} はカルボキシ置換低級アルキル基を示す。 R^{4b} は基 $-A-CONR^{21}R^{22}$ (A 、 R^{21} 及び R^{22} は前記に同じ。)を示す。 q は1を示す。〕
化合物(1n)と化合物(26)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

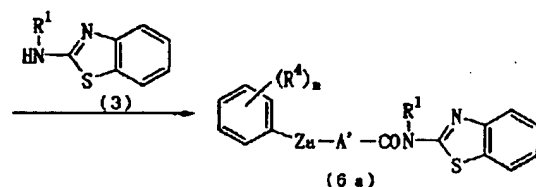
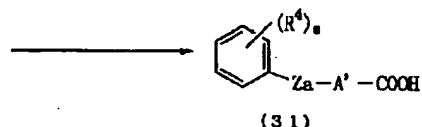
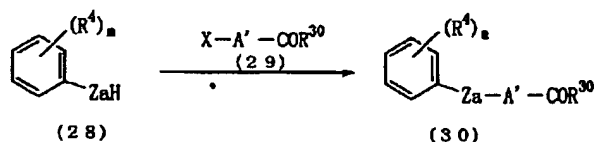
【0292】

【化81】

反応式-13



反応式-14



【0296】〔式中 R^4 、 m 、 X 、 R^{30} 及び R^1 は前記に同じ。 A' は低級アルキレン基を示す。 Za は基 $-O-$ 又は基 $-N(R^5)-$ (R^5 は前記に同じ。)を示す。〕
化合物(28)と化合物(29)との反応は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0297】 R^{30} が低級アルコキシ基を示す化合物(30)を化合物(31)に導く反応は、前記反応式-6に

【0293】〔式中 R^1 、 Z 、 l 、 R^3 、 R^4 及び q は前記に同じ。 R^{4c} はハロゲン置換低級アルキル基を示す。 R^{4d} は基 $-A-NR^{21}R^{22}$ (A 、 R^{21} 及び R^{22} は前記に同じ。)を示す。 R^{4e} は基 $-NR^{21}R^{22}$ (R^{21} 及び R^{22} は前記に同じ。)又は低級アルカノイルオキシ基を示す。〕

化合物(1p)と化合物(27)との反応は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0294】上記の反応において出発原料として用いられる化合物(6)、(9)及び(2)は、例えば下記に示す方法に従い製造される。

【0295】

【化82】

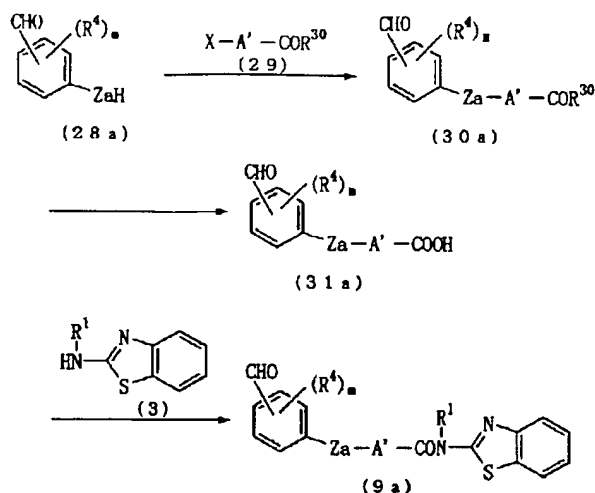
における化合物(1f)を化合物(1g)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0298】化合物(31)と化合物(3)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0299】

【化83】

反応式-15

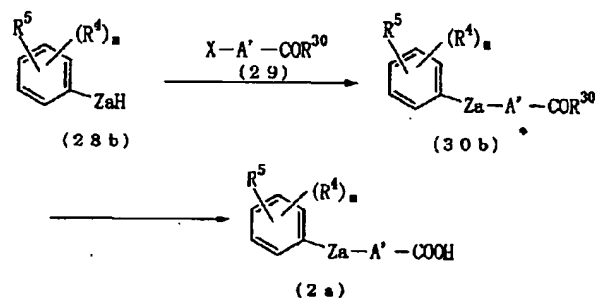


【0300】〔式中R⁴、m、Za、X、A'、R³⁰及びR¹は前記に同じ。〕

化合物(28a)と化合物(29)との反応は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0301】R³⁰が低級アルコキシ基を示す化合物(30a)を化合物(31a)に導く反応は、前記反応式-

反応式 16



【0304】〔式中R⁴、R⁵、Za、m、X、A'及びR³⁰は前記に同じ。〕

化合物(28b)と化合物(29)との反応は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0305】R³⁰が低級アルコキシ基を示す化合物(3

6における化合物(1f)を化合物(1g)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0302】化合物(31a)と化合物(3)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0303】

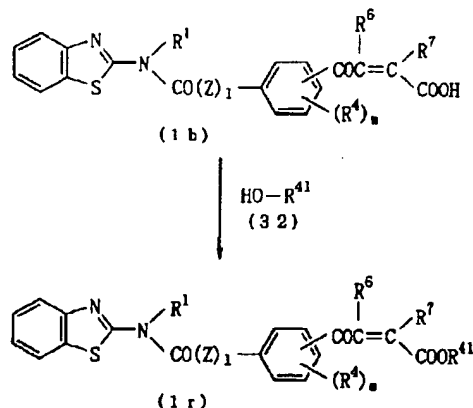
【化84】

0b)を化合物(2a)に導く反応は、前記反応式-6における化合物(1f)を化合物(1g)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0306】

【化85】

反応式-17



【0307】〔式中R¹、Z、1、R⁴、m、R⁶及びR⁷は前記に同じ。R⁴¹は基-A-NR¹⁰R¹¹（A、R¹⁰及びR¹¹は前記に同じ。）、イミダゾリル置換低級アルキル基又は1, 2, 4-トリアゾリル置換低級アルキル基を示す。〕

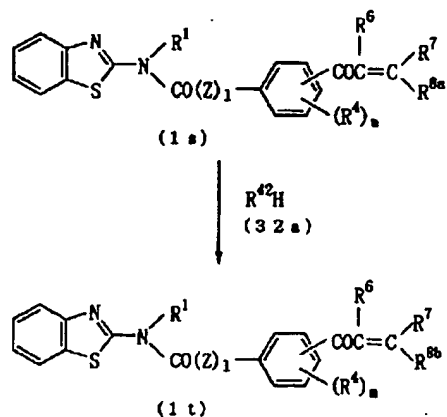
化合物(1b)と化合物(32)との反応は、例えば塩酸、硫酸等の鉱酸、チオニルクロリド、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン等のハロゲン化剤の存在下、適当な溶媒中、0~150℃、好ましくは0~100℃にて行なわれ、一般に1~20時間程度で終了する。ここで使用される溶媒としては、前記反応式-1におけるカルボン酸(2)と化合物(3)との反応中、カルボン酸ハライドにアミン(3)を反応させる方法で用いた溶媒をいずれも使用することができる。

【0308】化合物(32)の使用量は、化合物(1b)に対して、通常少なくとも等モル、好ましくは等モル~5倍モル量とするのがよい。

【0309】

【化86】

反応式-18



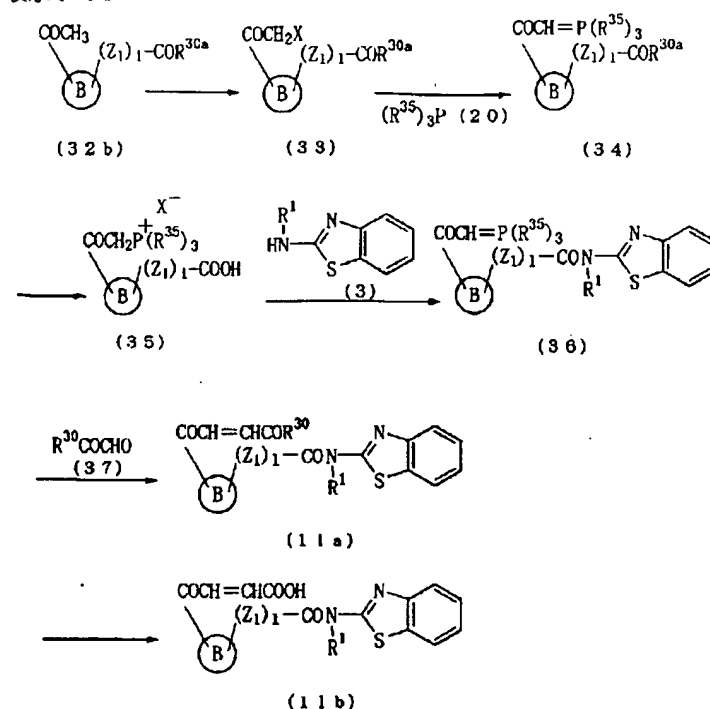
【0310】〔式中R¹、Z、1、R⁴、m、R⁶及びR⁷は前記に同じ。R^{8a}はハロゲン置換低級アルキル基を示す。R⁴²は基-NR¹⁰R¹¹（R¹⁰及びR¹¹は前記に同じ）又はピペリジニル基を示す。R^{8b}は基-ANR¹⁰R¹¹（A、R¹⁰及びR¹¹は前記に同じ）又はピペリジニル低級アルキル基を示す。〕

化合物(1s)と化合物(32a)との反応は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0311】

【化87】

反応式-19



【0312】〔式中 R^{30} 、 X 、 R^{35} 、 R^1 、 Z_1 、1及び R^{34} は前記に同じ。 R^{30a} は低級アルコキシ基を示す。】

【0313】

【化88】

(B)

【0314】は、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子なる群より選ばれるヘテロ原子を1~2個有する飽和又は不飽和の5~6員の複素環基を示す。】

化合物(32b)を化合物(33)に導く反応は、前記反応式-7における化合物(16)のハロゲン化反応と同様の反応条件下に行われる。

【0315】化合物(33)と化合物(20)との反応は、前記反応式-7における化合物(19)と化合物(20)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0316】化合物(34)を化合物(35)に導く反応は、前記反応式-6における化合物(1f)を化合物

(1g)に導く反応と同様の反応条件下に反応させた後、続いて塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸等のハロゲン化水素酸等を用いて酸性とすることにより、実施される。

【0317】化合物(35)と化合物(3)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

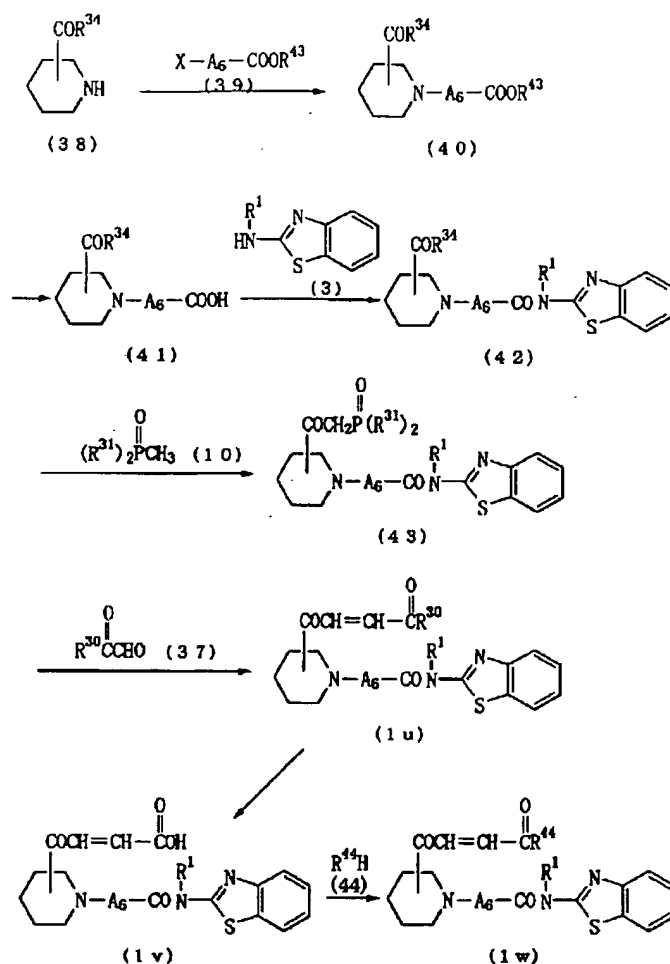
【0318】化合物(36)と化合物(37)との反応は、前記反応式-6における化合物(13)と化合物(15)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0319】 R^{30} が低級アルコキシ基を示す化合物(11a)を化合物(11b)に導く反応は、前記反応式-6における化合物(1f)を化合物(1g)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0320】

【化89】

反応式-20



【0321】〔式中 R^{34} 、 X 、 A_6 、 R^1 、 R^{31} 及び R^{30} は前記に同じ。 R^{43} はフェニル低級アルキル基を示す。 R^{44} はモルホリノ基又はピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基を示す。〕

化合物(38)と化合物(39)との反応は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0322】化合物(40)の還元反応は、適当な溶媒中接触還元触媒を用いて行われる。使用される溶媒としては、例えば、水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、 N 、 N -ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、使用される接触還元触媒としては、例えばパラジウム、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ランネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム等が挙げられる。触媒は出発原料に対して一般に0.02~1倍量程度用いるのがよい。反応温度は通常

-20~150℃付近、好ましくは0~100℃付近、水素圧は通常1~10気圧とするのがよく、該反応は一般に0.5~20時間程度で終了する。また該反応には塩酸等の酸を添加してもよい。

【0323】化合物(41)と化合物(3)との反応は、前記反応式-1の化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0324】化合物(42)と化合物(10)との反応は、前記反応式-5の化合物(9)と化合物(10)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0325】化合物(43)と化合物(37)との反応は、前記反応式-6の化合物(13)と化合物(15)又は化合物(15a)との反応と同様の反応条件下に行われる。

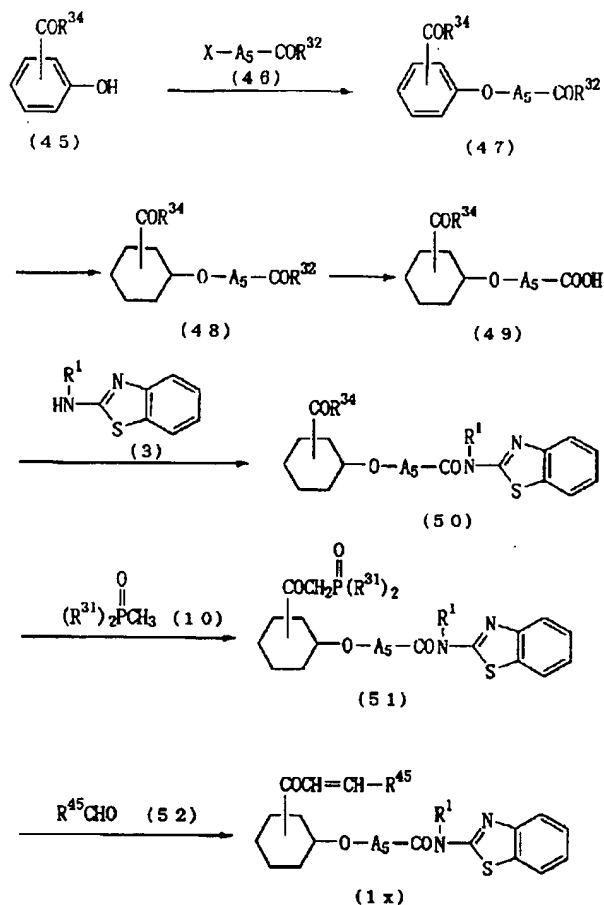
【0326】 R^{30} が低級アルコキシ基を示す化合物(1u)を化合物(1v)に導く反応は、前記反応式-6の化合物(1f)を化合物(1g)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0327】化合物(1v)と化合物(44)との反応は、前記反応式-1の化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0328】

【化90】

反応式 21



【0329】〔式中 R^{32} 、 R^{34} 、 X 、 A_5 、 R^1 及び R^{31} は前記に同じ。 R^{45} は、基- COR^{30} (R^{30} は前記に同じ。)又はビリジル基を示す。〕

化合物(45)と化合物(46)との反応は、前記反応式-2の化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0330】化合物(47)の還元反応は、前記反応式-20の化合物(40)の還元反応と同様の反応条件下に行われる。

【0331】化合物(48)を化合物(49)に導く反応は、トリフルオロ酢酸中、通常 $0\sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 70^\circ\text{C}$ 付近にて行われ、一般に5分~1時間程度で完結する。

【0332】化合物(49)と化合物(3)との反応は、前記反応式-1の化合物(2)と化合物(3)との

反応と同様の反応条件下に行われる。

【0333】化合物(50)と化合物(10)との反応は、前記反応式-5の化合物(9)と化合物(10)との反応と同様の反応条件下に行われる。

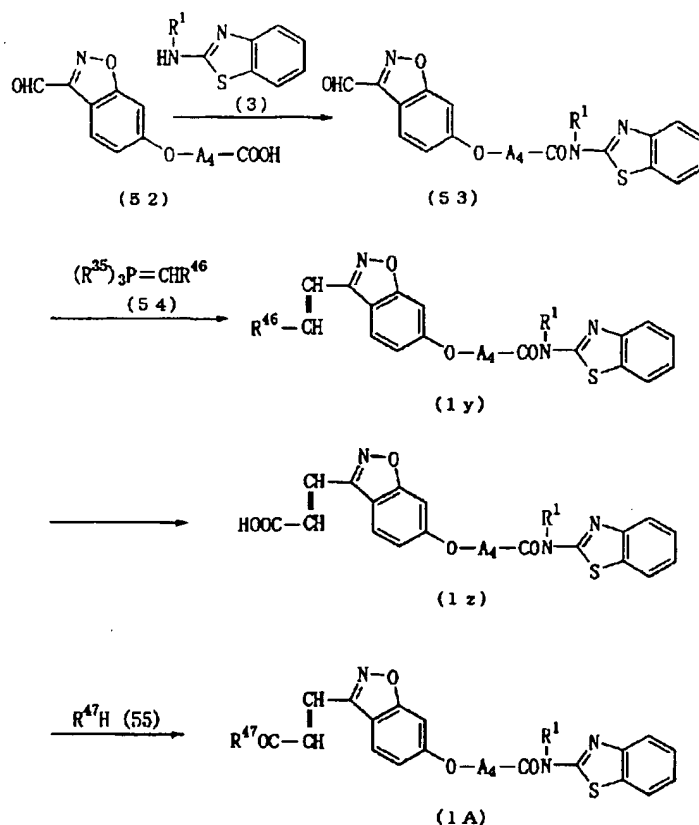
【0334】化合物(51)と化合物(52)との反応は、前記反応式-6の化合物(13)と化合物(15)又は化合物(15a)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0335】 R^{45} が低級アルコシカルボニル基を示す化合物(1x)は、前記反応式-6の化合物(1f)を化合物(1g)に導く反応と同様の反応条件下に従い処理して、 R^{45} がカルボキシ基を示す化合物(1x)に誘導される。

【0336】

【化91】

反応式-22



【0337】〔式中 A_4 、 R^1 及び R^{35} は前記に同じ。 R^{46} は低級アルコシカルボニル基を示す。 R^{47} はピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基又はピペラジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル基を有することのあるピペリジニル基を示す。〕
化合物(52)と化合物(3)との反応は、前記反応式-1の化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0338】化合物(53)と化合物(54)との反応は、前記反応式-7の化合物(21)と化合物(14)

との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0339】化合物(1y)を化合物(1z)に導く反応は、前記反応式-6の化合物(1f)を化合物(1g)に導く反応と同様の条件下に行われる。

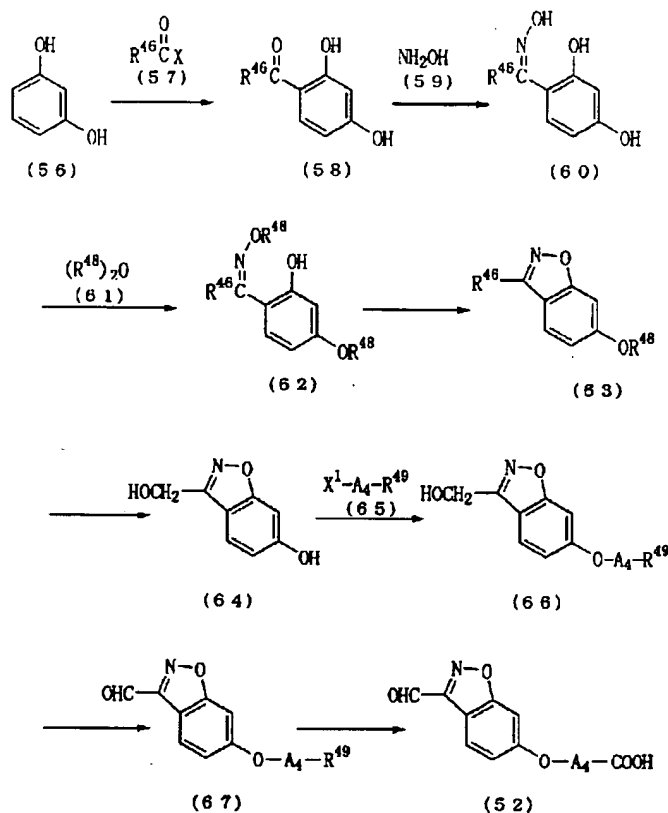
【0340】化合物(1z)と化合物(55)との反応は、前記反応式-1の化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0341】出発原料として用いられる化合物(52)は、例えば下記に示す方法に従い容易に製造される。

【0342】

【化92】

反応式-23



【0343】〔式中 R^{46} 、 X 、 A_4 及び X^1 は前記に同じ。 R^{48} は低級アルカノイル基を示す。 R^{49} は低級アルコキシカルボニル基を示す。〕

化合物(56)と化合物(57)との反応は、前記反応式-4の化合物(6)と化合物(7)又は化合物(8)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0344】化合物(58)と化合物(59)の反応は、適当な不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下又は非存在下に行われる。この際使用される塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基性化合物、ピペリジン、ピリジン、トリエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン(DABCO)等の有機塩基を例示できる。使用される不活性溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればいずれでもよいが、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ピ

リジン等が挙げられる。化合物(59)の使用量は、化合物(58)に対して通常少なくとも等モル量、好ましくは等モル～5倍モル量とするのがよい。反応温度は、通常0～200℃、好ましくは0～100℃とするのがよく、一般に1～10時間限度で反応は終了する。

【0345】化合物(60)と化合物(61)との反応は、無溶媒下、通常室温～150℃、好ましくは室温～100℃で行われ、一般に1～10時間程度で反応は終了する。化合物(61)の使用量は、化合物(60)に対して通常大過剰量とするのがよい。

【0346】化合物(62)を化合物(63)に導く反応は、適当な溶媒中塩基性の化合物の存在下行うことができる。ここで使用される溶媒及び塩基性化合物は、前記反応式-2の化合物(1a)と化合物(4)との反応で例示された溶媒及び塩基性化合物をいずれも使用できる。該反応は通常0～150℃、好ましくは0～70℃付近にて行われ、一般に0.5～5時間程度にて終了する。

【0347】化合物(63)の化合物の還元反応には、種々の方法が適用できるが、例えば水素化還元剤を用いる還元法が好適に利用される。用いられる水素化還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジボラン等が挙げられ、その使用量は、通常化合物(63)に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル～10倍モルの範囲である。この還元反

応は、通常適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル類等を用い、通常約-60~50℃、好ましくは-30℃~室温にて、約10分間~5時間程度で行われる。尚、還元剤として水素化アルミニウムリチウムやジボランを用いた場合には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等の無水の溶媒を用いるのがよい。

【0348】化合物(64)と化合物(65)との反応は、前記反応式-2の化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0349】化合物(66)を化合物(67)に導く反応は、適当な溶媒中、酸化剤の存在下に行なわれる。ここで使用される酸化剤としては、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)等のベンゾキノン類、ビリジニウムクロクロメイト、ビリジニウムジクロメイト等のクロム酸ビリジニウム塩、ジメチルスルホキシド-オキザリルクロリド、デスマーチン試薬(Dess-Martin Reagent)、重クロム酸、重クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウム等の重クロム酸塩、過マンガン酸、過マンガン酸カリウム、過マンガン酸ナトリウム等の過マンガン酸塩、二酸化マンガン等を例示できる。また使用される溶媒としては、例えば、水、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸、メタノール、エタノール等のアルコール

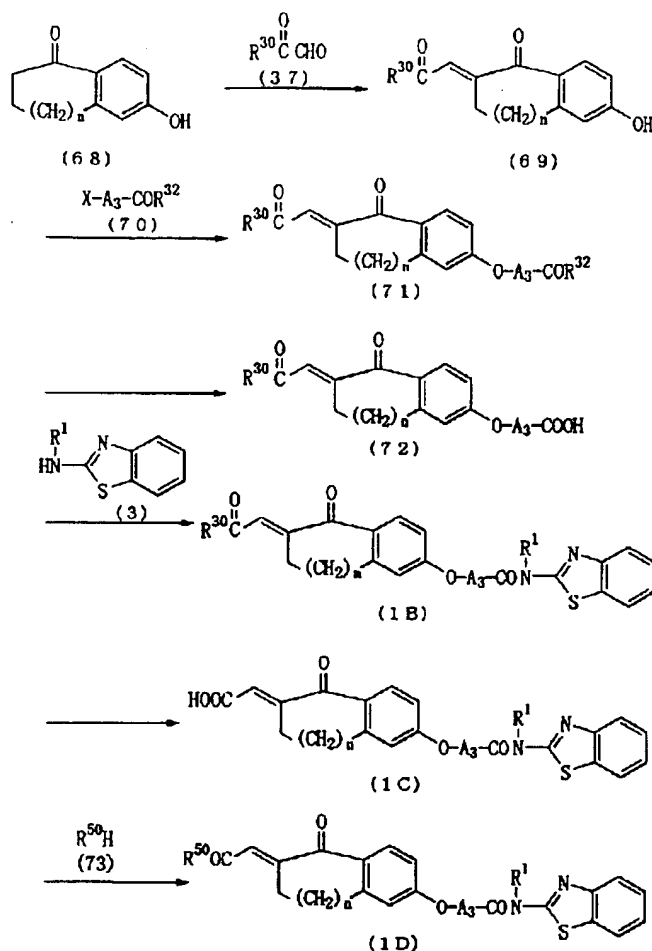
類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド又はこれらの混合溶媒を例示できる。酸化剤は、通常出発原料に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル~2倍モル量使用するのがよい。反応は、通常0~200℃程度、好ましくは0~150℃程度にて、1~10時間程度にて終了する。

【0350】化合物(67)を化合物(52)に導く反応は、適当な溶媒中又は無溶媒で、酸の存在下を実施することができる。用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸、ギ酸等の脂肪酸類、之等の混合溶媒等を挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸やギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、芳香族スルホン酸等の有機酸等を挙げることができる。該反応は、通常0~100℃程度、好ましくは0~70℃程度にて好適に進行し、一般に5分~10時間程度で終了する。

【0351】

【化93】

反応式-24



【0352】〔式中 n 、 R^{30} 、 X 、 A_3 、 R^{32} 及び R^1 は、前記に同じ。 R^{50} はピペリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるピペラジニル基なる群より選ばれる基を有することのあるピペリジニル基を示す。〕

化合物(68)と化合物(37)との反応は、前記反応式-5の化合物(9)と化合物(10)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0353】化合物(69)と化合物(70)との反応は、前記反応式-2の化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0354】化合物(71)を化合物(72)に導く反応は、前記反応式-23の化合物(67)を化合物(52)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0355】化合物(72)と化合物(3)との反応は、前記反応式-1の化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0356】化合物(1B)を化合物(1C)に導く反

応は、前記反応式-6の化合物(1f)を化合物(1g)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0357】化合物(1C)と化合物(73)との反応は、前記反応式-1の化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

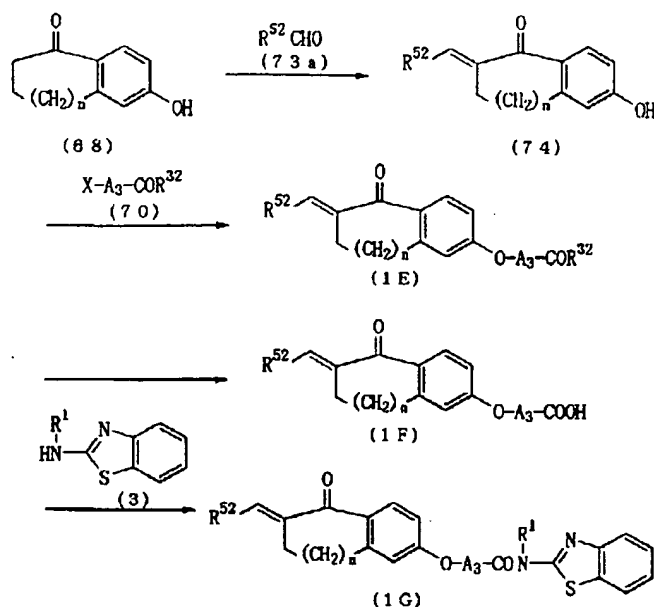
【0358】 R^{30} が低級アルコキシ基である化合物(69)は、前記反応式-6の化合物(1f)を化合物(1g)に導く反応と同様の条件下に反応させて、対応する R^{30} が水酸基である化合物(69)に導くことができる。

【0359】また R^{30} が水酸基である化合物(69)は、前記反応式-17の化合物(1b)と化合物(32)との反応と同様の反応条件下に、該化合物(69)と一般式 $R^{51}OH$ (R^{51} は低級アルキル基を示す。)で表される化合物とを反応させることにより、対応する R^{30} が低級アルコキシ基である化合物(69)に導くことができる。

【0360】

【化94】

反応式-25



【0361】〔式中X、 A_3 、 R^{32} 、n及び R^1 は前記に同じ。 R^{52} はヒリジル基を示す。〕化合物(68)と化合物(73a)との反応は、前記反応式-5の化合物(9)と化合物(10)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0362】化合物(74)と化合物(70)との反応は、前記反応式-2の化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の反応条件下に行われる。

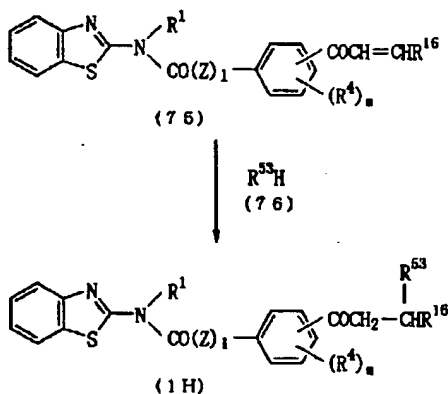
【0363】化合物(1E)を化合物(1F)に導く反応は、前記反応式-23の化合物(67)を化合物(52)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0364】化合物(1F)と化合物(3)との反応は、前記反応式-1の化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0365】

【化95】

反応式-26



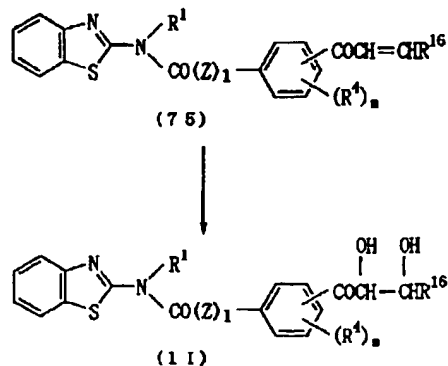
反応式-27

【0366】〔式中 R^1 、Z、l、 R^4 、m及び R^{16} は前記に同じ。 R^{53} は低級アルキルチオ基又は基- $NR^{19}R^{20}$ を示す。 R^{19} 及び R^{20} は前記に同じ。〕

化合物(75)と化合物(76)との反応は、前記反応式-2の化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0367】

【化96】



【0368】〔式中 R^1 、Z、l、 R^4 、m及び R^{16} は前

記に同じ。]

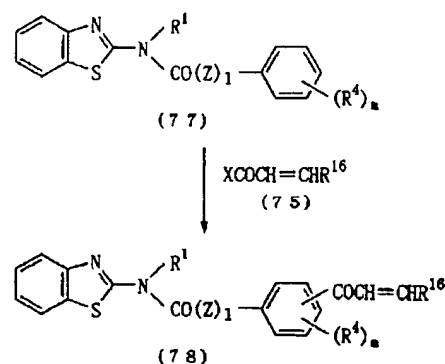
化合物(75)を化合物(1I)に導く反応は、適当な溶媒中、酸化剤の存在下に行なわれる。ここで使用される溶媒としては、前記反応式-2の化合物(1a)と化合物(4)との反応で用いられる溶媒をいずれも使用することができる。酸化剤としては、トリメチルアミンN-オキシド等の低級アルキルアミンN-オキシド類-四酸化オスミウム等を例示できる。酸化剤の使用量としては、低級アルキルアミンN-オキシド類は化合物(75)に対して、通常5~20倍モル量、好ましくは5~15倍モル量、四酸化オスミウムは触媒量使用するのがよい。該反応は、通常0~100℃、好ましくは0~70℃付近にて好適に進行し、一般に1~10時間程度で終了する。

【0369】出発原料として用いられる化合物(75)は、例えば以下の方法により製造される。

【0370】

【化97】

反応式-28



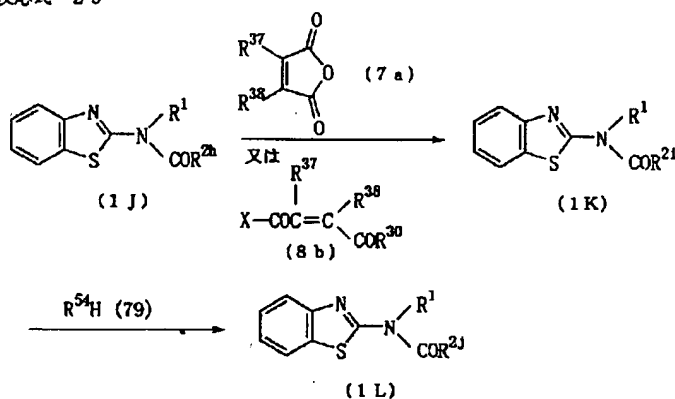
【0371】〔式中R¹、R⁴、Z、l、m、R¹⁶及びXは前記に同じ。〕

化合物(77)と化合物(78)との反応は、前記反応式-4の化合物(6)と化合物(7)又は化合物(8)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0372】

【化98】

反応式-29



【0373】〔式中R¹、R³⁷、R³⁸、X及びR³⁰は前記に同じ。R^{2h}は、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル基を示す。R²ⁱは、置換基として基-CO-C(R³⁷)=C(R³⁸)-COR³⁰(R³⁷、R³⁸及びR³⁰は、前記に同じ。)を有する2,3-ジヒドロ-1H-インデニル基を示す。R^{2j}は置換基として基-CO-C(R³⁷)=C(R³⁸)-COR⁵⁴を有する2,3-ジヒドロ-1H-インデニル基を示す。R⁵⁴は、ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれる基を有することのあるピペラジニル基又はピペリジン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるホモピペラジニル基を有することのあるピペリジニル基

を示す。]

化合物(1J)と化合物(7a)又は化合物(8b)との反応は、前記反応式-4の化合物(6)と化合物(7)又は化合物(8)との反応と同様の反応条件下に行われる。

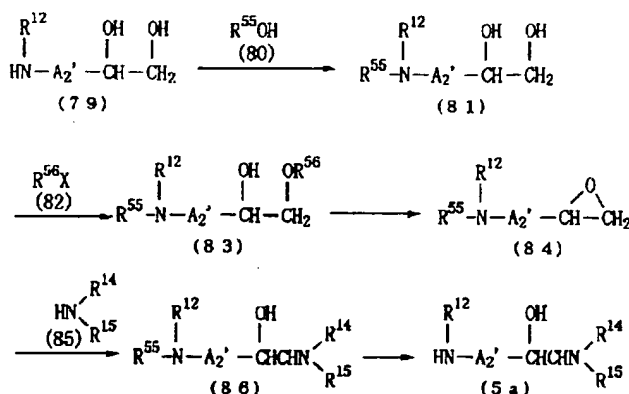
【0374】化合物(1K)と化合物(79)との反応は、前記反応式-1の化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0375】出発原料として用いられる化合物(5)は、例えば以下の方法により製造される。

【0376】

【化99】

反応式-30



【0377】〔式中 R^{12} 、 R^{14} 、 X 及び R^{15} は前記に同じ。 A_2' は低級アルキレン基を示す。(ただし基 $-\text{A}_2'-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ の炭素数は6を越えないものとする。) R^{55} はフェニル低級アルコシカルボニル基を示す。 R^{56} は低級アルカンスルホニル基、アリールスルホニル基又はアラルキルスルホニル基を示す。〕

前記反応式-30において、 R^{56} で示される低級アルカンスルホニル基としては、具体的にはメタンスルホニル、エタンスルホニル、イソプロパンスルホニル、プロパンスルホニル、ブタンスルホニル、tert-ブタンスルホニル、ペンタンスルホニル、ヘキサンスルホニル基等を例示でき、アリールスルホニル基としては、具体的にはフェニルスルホニル、4-メチルフェニルスルホニル、2-メチルフェニルスルホニル、4-ニトロフェニルスルホニル、4-メトキシフェニルスルホニル、3-クロロフェニルスルホニル、 α -ナフチルスルホニル基等の置換もしくは未置換のアリールスルホニル基を例示できる。またアラルキルスルホニル基としては、具体的にはベンジルスルホニル、2-フェニルエチルスルホニル、4-フェニルブチルスルホニル、4-メチルベンジルスルホニル、2-メチルベンジルスルホニル、4-ニトロベンジルスルホニル、4-メトキシベンジルスルホニル、3-クロロベンジルスルホニル、 α -ナフチルメチルスルホニル基等の置換もしくは未置換のアラルキルスルホニル基を例示できる。

【0378】化合物(79)と化合物(80)との反応は、前記反応式-1の化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0379】化合物(81)と化合物(82)との反応は、前記反応式-2の化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0380】化合物(83)を化合物(84)に導く反

応は、前記反応式-2の化合物(1a)と化合物(4)との反応で用いた溶媒及び塩基性化合物の存在下、通常0~150℃、好ましくは0~100℃にて0.5~5時間程度反応させることにより行われる。

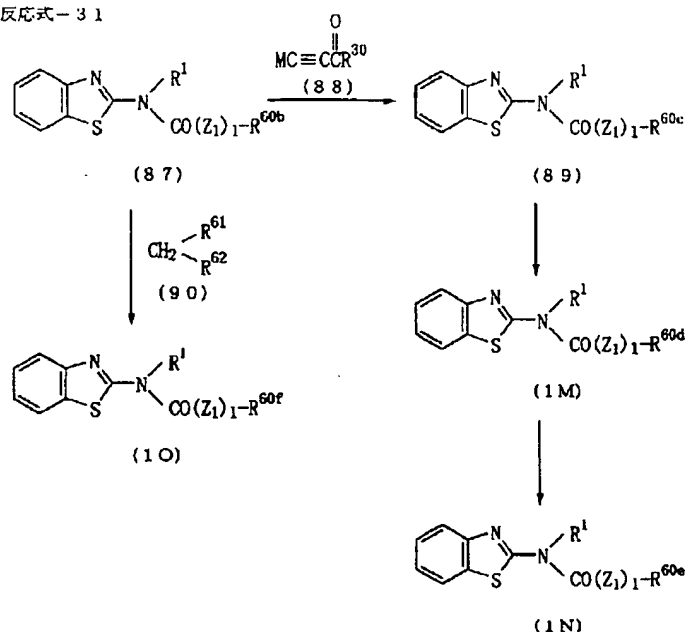
【0381】化合物(84)と化合物(85)との反応は、前記反応式-2の化合物(1a)と化合物(4)との反応で用いた溶媒中、通常0~150℃、好ましくは0~100℃にて行われ、一般に1~75時間程度で反応は終了する。化合物(84)の使用量は、化合物(85)に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル~1.5倍モル程度とするのがよい。

【0382】化合物(86)を化合物(5a)に導く反応は、例えば適当な溶媒中触媒の存在下、接触水素添加することにより行うことができる。使用される溶媒としては、例えば、水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、エチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。また使用される触媒としては、例えばパラジウム、パラジウム-黒、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム-炭素、パラジウム-炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等が用いられる。触媒の使用量としては、化合物(86)に対して一般に0.02~1倍量程度とするのがよい。反応温度は、通常-20~100℃付近、好ましくは0~70℃付近、水素圧は通常1~10気圧とするのがよく、該反応は一般に0.5~20時間程度で終了する。

【0383】

【化100】

反応式-31



【0384】〔式中 R^1 、 Z_1 、1、 R^{30} 、 R^{61} 及び R^{62} は前記に同じ。 R^{60b} は、複素環上に置換基としてホルミル基を有する酸素原子、窒素原子及び硫黄原子なる群より選ばれるヘテロ原子を1～2個有する、飽和又は不飽和の5～6員の複素環基を示す。 R^{60c} は、複素環上に置換基として基 $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}\equiv\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$ (R^{30} は前記に同じ。)を有する、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子なる群より選ばれるヘテロ原子を1～2個有する飽和又は不飽和の5～6員の複素環基を示す。 R^{60d} は、複素環上に置換基として基 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$ (R^{30} は前記に同じ。)を有する、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子なる群より選ばれるヘテロ原子を1～2個有する飽和又は不飽和の5～6員の複素環基を示す。 R^{60e} は、複素環上に置換基として基 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{CHCOOH}$ を有する、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子なる群より選ばれるヘテロ原子を1～2個有する飽和又は不飽和の5～6員の複素環基を示す。 R^{60f} は、複素環上に置換基として基 $-\text{CH}=\text{CR}^{61}\text{R}^{62}$ (R^{61} 及び R^{62} は前記に同じ。)を有する、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子なる群より選ばれるヘテロ原子を1～2個有する飽和又は不飽和の5～6員の複素環基を示す。Mはリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属を示す。〕

化合物(87)と化合物(88)との反応は、適当な溶媒中塩基性化合物の存在下、一般に -80°C ～室温付近にて、5分～6時間で行われる。ここで使用される溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類、N、N'-ジメチルプロピレンウレア(DMPU)等のウレア類等又はこれらの混合溶媒等を例示できる。塩基性化合物とし

ては、上記反応式-5における化合物(9)と化合物(10)との反応で使用される塩基性化合物をいずれも使用することができる。化合物(88)の使用量は、化合物(87)に対して通常少なくとも等モル、好ましくは等モル～5倍モル量とするのがよい。

【0385】化合物(89)を化合物(1M)に導く反応は、適当な溶媒中塩基性化合物の存在下又は非存在下に行われる。ここで使用される塩基性化合物としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、トリn-ブチルアミン、エチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、DBN、DBU、DABCO等の有機塩基を例示できる。使用される溶媒としては、水、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を例示できる。該反応は、通常室温～ 150°C 、好ましくは室温～ 120°C 付近にて行われ、一般に1～30時間程度にて終了する。

【0386】 R^{60d} の複素環上の置換基である基 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$ の R^{30} が低級アルキル基である化合物(1M)を化合物(1N)に導く反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下、酸又は塩基性化合物の存在下を実施することができる。用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸、ギ酸等の脂肪酸類、これらの混合溶媒等を挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸やギ酸、酢酸、トリフル

オロ酢酸、芳香族スルホン酸等の有機酸等を挙げることができる。また塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物等を挙げることができる。該反応は、通常室温～200℃程度、好ましくは室温～150℃程度にて好適に進行し、一般に10分～25時間程度で終了する。

【0387】化合物(87)と化合物(90)との反応は、塩基性化合物の存在下又は非存在下、適当な溶媒中で行われる。用いられる塩基性化合物としては、金属ナトリウム、金属カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムt-ブトキシド等の金属アルコラート類、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等のアルキル及びアリールリチウム又はリチウムアミド類、ピリジン、ピペリジン、キノリン、トリエチルアミン、N、N-ジメチルアニリン等の有機塩基等を例示できる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれも使用できるが、例えば、水、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、モノグリム、ジグリム等のエーテ

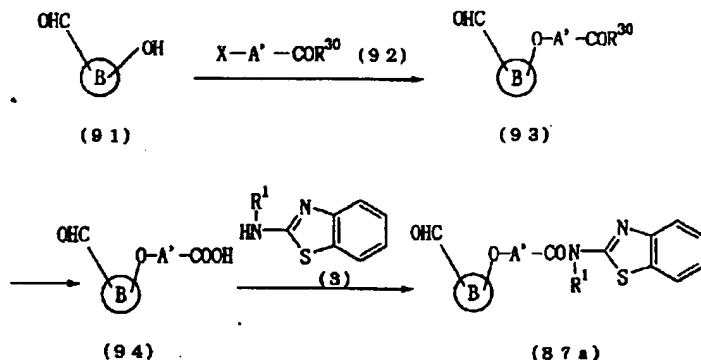
ル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、n-ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、ピリジン、N、N-ジメチルアニリン等のアミン類、酢酸、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N'-ジメチルプロピルウレア、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール類のアルコール類又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度は、通常-80～150℃、好ましくは-80～120℃付近とするのがよく、一般に0.5～50時間程度で反応は終了する。塩基性化合物としてアルキル及びアリールリチウム又はリチウムアミド類、金属アルコラート類を用いるときは、溶媒は無水の溶媒がよい。化合物(90)は、化合物(87)に対して通常少なくとも等モル量、好ましくは等モル～1.5倍モル量使用するのがよい。該反応系内に酢酸を触媒量添加することにより、該反応は有利に進行する。

【0388】出発原料である化合物(87)は、例えば下記反応式に示す方法に従い製造される。

【0389】

【化101】

反応式-92



【0390】〔式中

【0391】

【化102】

(B)

【0392】、X、A'、 R^{30} 及び R^1 は前記に同じ。]

化合物(91)と化合物(92)との反応は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の反応条件下に行われる。

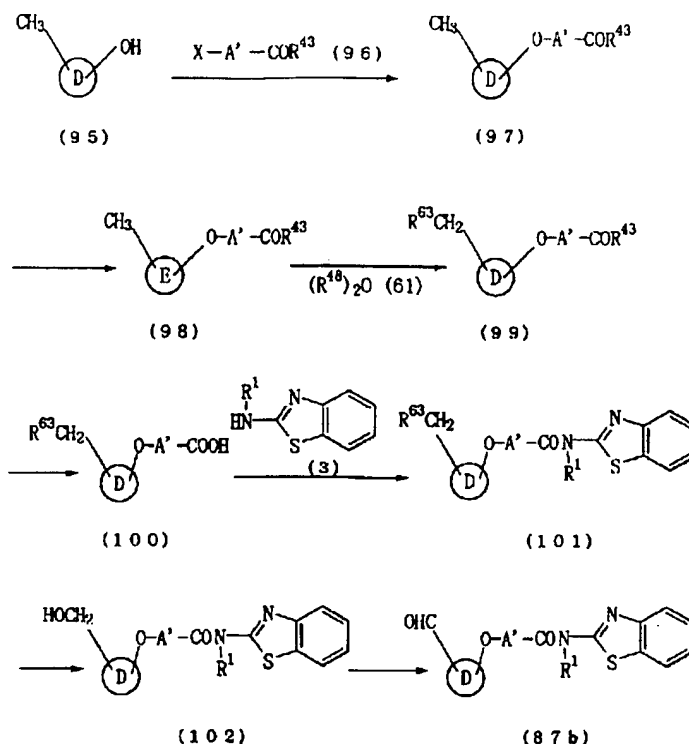
【0393】 R^{30} が低級アルコキシ基を示す化合物(93)を化合物(94)に導く反応は、前記反応式-6における化合物(1f)を化合物(1g)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0394】化合物(94)と化合物(3)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)と同様の反応条件下に行われる。

【0395】

【化103】

反応式-33



【0396】〔式中 R^{48} 、 X 、 A' 、 R^{43} 及び R^1 は前記に同じ。 R^{63} は低級アルカノイルオキシ基を示す。

【0397】

【化104】

(D)

【0398】は、窒素原子を少なくとも一つ有する前記基

【0399】

【化105】

(B)

【0400】を示す。

【0401】

【化106】

(E)

【0402】は $>N \rightarrow O$ を少なくとも一つ有する前記基

【0403】

【化107】

(B)

【0404】を示す。]

化合物(95)と化合物(96)との反応は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の条件下に行われる。

【0405】化合物(97)を化合物(98)に導く反応は、酸化剤の存在下に行われる。ここで使用される溶

媒としては、例えば水、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸、メタノール、エタノール等のアルコール類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶媒等を例示できる。使用される酸化剤としては、例えば過ギ酸、過酢酸、過トリフルオロ酢酸、過安息香酸、*m*-クロロ過安息香酸、*o*-カルボニル過安息香酸等の過酸、過酸化水素、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、重クロム酸、重クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウム等の重クロム酸塩、過マンガン酸、過マンガン酸カリウム、過マンガン酸ナトリウム等の過マンガン酸塩等が挙げられる。酸化剤の使用量としては、通常出発原料に対して、少なくとも等モル、好ましくは等モル〜2倍モル量使用するのがよい。該反応は、通常0〜40℃、好ましくは0℃〜室温付近にて行われ、一般に30分〜15時間程度にて終了する。

【0406】化合物(98)と化合物(61)との反応は、無溶媒下又は適当な溶媒中、通常室温〜200℃、好ましくは50〜150℃付近にて行われ、一般に0.5〜5時間程度にて終了する。化合物(61)の使用量は、化合物(60)に対して通常大過剰量とするのがよい。溶媒としては、前記反応式-1におけるカルボン酸ハライドにアミン(3)を反応させる方法で用いられる溶媒をいずれも使用することができる。

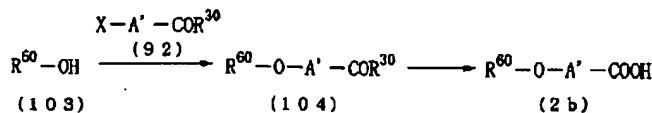
【0407】化合物(99)を化合物(100)に導く反応は、前記反応式-20における化合物(40)を化合物(41)に導く反応と同様の条件下に行われる。

【0408】化合物(100)と化合物(3)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物

(3)との反応と同様の条件下に行われる。

【0409】化合物(101)を化合物(102)に導く反応は、前記反応式-6における化合物(1f)を化合物(1g)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

反応式-34

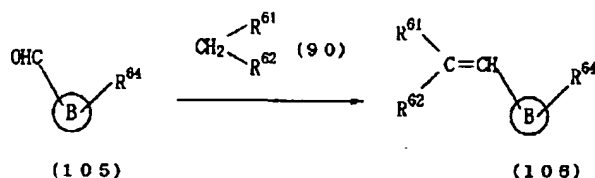


【0412】〔式中R³⁰、R⁶⁰及びA'は前記に同じ。〕

化合物(103)と化合物(92)との反応は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0413】R³⁰が低級アルコキシ基を示す化合物(104)を化合物(2b)に導く反応は、前記反応式-6

反応式-35



【0416】〔式中R⁶¹、R⁶²及び

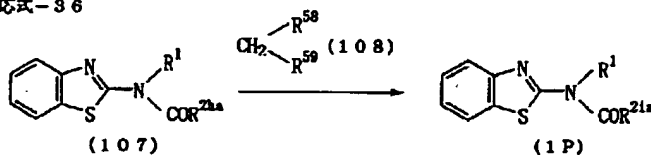
【0417】

【化110】



【0418】は前記に同じ。R⁶⁴は水酸基又は基-(Z₁)₁COR³⁰(Z₁、1及びR³⁰は前記に同じ。)を示

反応式-36



【0420】〔式中R¹、R⁵⁸及びR⁵⁹は前記に同じ。R^{2ha}は、置換基としてホルミル基を有する2,3-ジヒドロ-1H-インデニル基を示す。R^{2ia}は置換基として基-CH=C(R⁵⁸)R⁵⁹(R⁵⁸及びR⁵⁹は前記に同じ。)を有する2,3-ジヒドロ-1H-インデニル基を示す。〕

化合物(107)と化合物(108)の反応は、前記反応式-31における化合物(87)と化合物(90)との反応と同様の条件下に行われる。化合物(108)の

【0410】化合物(102)を化合物(87b)に導く反応は、前記反応式-23における化合物(66)を化合物(67)に導く反応と同様の条件下に行われる。

【0411】

【化108】

における化合物(1f)を化合物(1g)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0414】出発原料として使用される化合物(2)、化合物(103)及び化合物(104)は、例えば以下に示す反応式に従い製造される。

【0415】

【化109】

す。〕

化合物(105)と化合物(90)との反応は、前記反応式-31における化合物(87)と化合物(90)との反応と同様の条件下に行われる。

【0419】、

【化111】

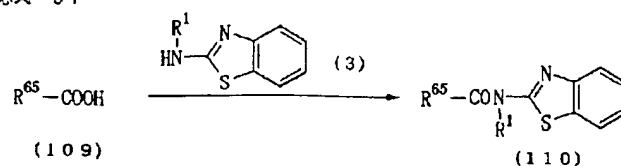
使用量は、化合物(107)に対して、通常0.5~3倍モル量、好ましくは0.5~1.5倍モル量とするのがよい。

【0421】出発原料である化合物(87)及び化合物(107)は、例えば下記反応式に示す方法に従い製造される。

【0422】

【化112】

反応式 37



【0423】〔式中 R^1 は前記に同じ。 R^{65} は前記基 R^{60b} 又は基 R^{2ha} を示す。〕

化合物(109)と化合物(3)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の条件下に行われる。

【0424】 R^{65} がホルミル基を示す化合物(109)は、これをエチレングリコールと反応させてホルミル基を保護した後、化合物(3)と反応させ、その後、脱保護することにより、化合物(110)に誘導することもできる。

【0425】ホルミル基の保護反応は、適当な溶媒中、酸の存在下に行われる。ここで使用される溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類等を例示できる。酸としては、p-トルエンスルホン酸等の有機酸等を例示できる。エチレングリコールの使用量は、化合物(109)に対して通常等モル〜10倍モル、好ましくは等モル〜6倍モル量使用するのがよい。該反応は、通常室温〜150℃、好ましくは室温〜100℃付近にて行われ、一般に1〜15時間程度にて終了する。

【0426】ホルミル基が保護された化合物(109)と化合物(3)との反応は、前記化合物(109)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0427】ホルミル基の脱保護反応は、例えば塩酸中、通常室温〜150℃、好ましくは室温〜100℃付近にて行われ、一般に5分〜1時間程度で終了する。

【0428】本発明の化合物(1)の内、酸性基を有する化合物は、薬理的に許容し得る塩基性化合物と塩を形成し得る。かかる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩又は重炭酸塩、ナトリウムメチラート、カリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート等を例示することができる。また、本発明の化合物(1)中、塩基性を有する化合物は、通常の薬理的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。かかる酸としては、例えば硫酸、硝酸、塩酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、安息香酸等の有機酸を例示できる。これらの塩もまた遊離形態の化合物(1)と同様に本発明において有効成分化合物として用いることができる。尚、上記化合物(1)には、立体異性体、光学異性体が包含されるが、これらも同様に有効成分化合物として用いること

ができる。

【0429】上記各反応式に示される方法により得られる目的とする化合物は、通常分離手段により反応系内より分離され、更に精製することができる。この分離及び精製手段としては、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、親和クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等を採用できる。

【0430】かくして得られる有効成分化合物は、プロテインキナーゼC阻害剤として有効であり、これら薬剤は、一般的な医薬剤の形態で用いられる。薬剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンブ、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンブ液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンブ、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンブ、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンブ等の保湿剤、デンブ、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンブ、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビ

アゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。カプセル剤は常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに充分量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

【0431】本発明の医薬製剤中に含有されるべき有効

製剤例1

2-〔4-(2-ブテノイル)-2-(3-ホルホリノプロピル)フェノキシメチルカルボニルアミノ〕ベンゾチアゾール	150 g
アビセル(商標名、旭化成社製)	40 g
コーンスターチ	30 g
ステアリン酸マグネシウム	2 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10 g
ポリエチレングリコール-6000	3 g
ヒマシ油	40 g
エタノール	40 g

本発明有効成分化合物、アビセル、コーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣R10mmのキネで打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール-600

製剤例2

2-〔4-(2-ブテノイル)-2-(4-ホルホリノブチル)フェノキシメチルカルボニルアミノ〕ベンゾイミダゾール	150 g
クエン酸	1.0 g
ラクトース	33.5 g
リン酸ニカルシウム	70.0 g
ブルロニックF-68	30.0 g
ラウリル硫酸ナトリウム	15.0 g
ポリビニルピロリドン	15.0 g
ポリエチレングリコール(カルボワックス1500)	4.5 g
ポリエチレングリコール(カルボワックス6000)	45.0 g
コーンスターチ	30.0 g

成分化合物の量としては、特に限定されず広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1~70重量%、好ましくは約5~50重量%とするのがよい。

【0432】本発明の医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には、経口投与される。また注射剤の場合には単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

【0433】本発明医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が、1日当たり体重1kg当り、約0.6~50mg程度とするのが良い。また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約10~1000mgの範囲で含有されるのが望ましい。

【0434】

【実施例】以下、本発明を更に詳細に説明するため、本発明医薬製剤の製剤例を挙げ、次いで上記有効成分化合物の製造例を実施例として挙げ、更に有効成分化合物の試験例を挙げる。

【0435】

0、ヒマシ油及びエタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ない、フィルムコーティング錠を製造する。

【0436】

乾燥ステアリン酸ナトリウム
乾燥ステアリン酸マグネシウム
エタノール

3.0g
3.0g
適量

本発明有効成分化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸二カルシウム、プルロニックF-68及びラウリル硫酸ナトリウムを混合する。

【0437】上記混合物をNo. 60スクリーンでふるい、ポリビニルピロリドン、カルボワックス1500及び同6000を含むアルコール性溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。混合物をNo. 10スクリーンを通過させ、トレイに入れ、100℃のオーブンで12～14時間乾燥する。乾燥粒子をNo. 16スクリ

ーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウム及び乾燥ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。

【0438】上記の芯部をワニスで処理し、タルクを散布し、湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために充分な回数ワニス被覆を行なう。錠剤を完全に丸く且つ平滑にするために更に下塗り層及び平滑被覆が適用される。所望の色合が得られるまで着色被覆を行なう。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

【0439】

製剤例3

2-〔4-〔3-〔2-〔(4-メチル-1-
ピペラジニル)メチル〕モルホリノカルボニル〕
アクリロイル〕ベンゾイルアミノ〕ベンゾチアゾール
ポリエチレングリコール(分子量:4000)
塩化ナトリウム
ポリオキシエチレン-ソルビタンモノオレエート
メタ重亜硫酸ナトリウム
メチル-パラベン
プロピル-パラベン

5 g
0.3g
0.9g
0.4g
0.1g
0.18g
0.02g

注射用蒸留水

10.0ml

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを攪拌しながら80℃で上記の約半量の蒸留水に溶解させる。得られた溶液を40℃まで冷却し、本発明の有効成分化合物、次いでポリエチレングリコール及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを、上記溶液中に溶解させる。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌ろ過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

【0440】参考例1

5-アセチルフランカルボン酸メチル14.5gのクロロホルム250ml溶液に臭素4.5mlを加え、70℃の油浴にて加熱した。臭素の褐色がなくなるまで(約5分)攪拌を続けた後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン)にて精製した。酢酸エチル-n-ヘキサンにて再結晶し、淡褐色プリズム晶の5-(2-プロモアセチル)フラン-2-カルボン酸メチル13.6gを得た。

【0441】参考例2

5-(2-プロモアセチル)フラン-2-カルボン酸メチル13.6gの塩化メチレン200ml溶液に氷冷下、トリフェニルホスフィン15.2gを加えた。氷冷下で1時間攪拌後、室温にて1.5時間攪拌した。10

%炭酸カリウム水溶液を加え、10分程度攪拌後分液し、水層を塩化メチレンにて2回抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン→ジクロロメタン:メタノール=100:1→50:1→20:1)にて精製することにより、淡褐色不定形の(5-メトキシカルボニル-2-フロイル)メチレントリフェニルホスホラン25gを得た。

【0442】参考例3

(5-メトキシカルボニル-2-フロイル)メチレントリフェニルホスホラン25gのメタノール300ml及び塩化メチレン30mlの溶液に水酸化ナトリウム8.6gの水220ml溶液を加え、40-50℃の油浴で2時間加熱した。氷冷し、濃塩酸を加え酸性とした。放置し、析出物をろ取することにより、白色粉末の(5-カルボキシ-2-フロイル)メチルトリフェニルホスホニウムクロライド20.1gを得た。

【0443】参考例4

(5-カルボキシ-2-フロイル)メチルトリフェニルホスホニウムクロライド10.2gを塩化メチレン300mlに懸濁し、トリエチルアミン11.3ml及び2-アミノベンゾチアゾール4.43gを加え、溶液とした。これを氷冷し、N,N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニククロリド8.15gを加えた後、室温にて終夜攪拌した。10%炭酸カリウ

ム水溶液を加え、塩化メチレンで3回抽出した。芒硝乾燥後、濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：酢酸-n-ヘキサン1.5:1→2:1→3:1→ジクロロメタン：メタノール=20:1→10:1→4:1）にて精製することにより、黄色不定形の〔5-（2-ベンゾチアゾリルアミノカルボニル）-2-フロイル〕メチレントリフェニルホスホラン16.8gを得た。

【0444】参考例5

6-ヒドロキシ-1-テトラロン15g及び40%グリオキシル酸18gの水100ml懸濁液に、氷冷下に50%水酸化カリウム37.5mlを滴下した。滴下後室温で終夜攪拌し、5%塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。水洗乾燥後溶媒を留去し、残渣を酢酸100mlに溶かし、濃塩酸3mlを加え90~100℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧で留去し残渣に水を加え、赤褐色結晶の6-ヒドロキシ-2-カルボキシメチリデン-1-テトラロンを回収した。収量15.4g。

【0445】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.88 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$)、3.24 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$)、6.59 (1H, s)、6.68 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)、6.77 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$)、7.83 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

【0446】適当な出発原料を用い、参考例5と同様にして以下の化合物を得た。

【0447】7-ヒドロキシ-2-カルボキシメチリデン-1-ベンゾスベロン

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.85-2.0 (2H, m)、2.65-2.8 (4H, m)、6.42 (1H, s)、6.65 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)、6.75 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$)、7.60 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、10.33 (1H, br)、12.66 (1H, br)。

【0448】参考例6

6-ヒドロキシ-2-カルボキシメチリデン-1-テトラロン19.4gの無水エタノール200ml溶液に濃硫酸5mlを加え室温で終夜攪拌後、3時間加熱還流した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン→ジクロロメタン：メタノール=100:1）にて精製した。ジエチルエーテルで結晶化した。褐色粉末の6-ヒドロキシ-2-エトキシカルボニルメチリデン-1-テトラロンを回収した。収量10.6g。

【0449】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.24 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)、2.89 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$)、3.27 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$)、4.17 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)、6.61 (1H, s)、6.68 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)、

6.78 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$)、7.84 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、10.60 (1H, s)。

【0450】適当な出発原料を用い、参考例6と同様にして以下の化合物を得た。

【0451】7-ヒドロキシ-2-エトキシカルボニルメチリデン-1-ベンゾスベロン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.34 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)、1.95-2.15 (2H, m)、2.65-2.95 (4H, m)、4.25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)、6.68 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)、6.69 (1H, s)、6.81 (1H, dd, $J=2.5\text{Hz}$, $J=7\text{Hz}$)、7.78 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)。

【0452】参考例7

6-ヒドロキシ-2-エトキシカルボニルメチリデン-1-テトラロン9.15gの無水ジメチルホルムアミド200ml溶液に炭酸カリウム5.5g及び α -ブromo酢酸t-ブチル6.5mlを加え室温で3時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗乾燥後溶媒を留去した。得られた6-tert-ブトキシカルボニルメトキシ-2-エトキシカルボニルメチリデン-1-テトラロンをジクロロメタン100mlに溶かし、トリフルオロ酢酸50mlを加え室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧で留去し、残渣に水を加え、淡褐色粉末の6-カルボキシメトキシ-2-エトキシカルボニルメチリデン-1-テトラロンを回収した。収量11.1g。

【0453】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)、2.69 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、3.30 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、4.18 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)、4.81 (2H, s)、6.63 (1H, s)、6.9-7.05 (2H, m)、7.91 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、13.10 (1H, br)。

【0454】適当な出発原料を用い、参考例7と同様にして7-tert-ブトキシカルボニルメトキシ-2-エトキシカルボニルメチリデン-1-ベンゾスベロンを経て、以下の化合物を得た。

【0455】7-カルボキシエトキシ-2-エトキシカルボニルメチリデン-1-ベンゾスベロン

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)、1.8-2.0 (2H, m)、2.65-2.9 (4H, m)、4.18 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)、4.78 (2H, s)、6.48 (1H, s)、6.85-7.0 (2H, m)、7.68 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、13.10 (1H, br)。

【0456】参考例8

エチルイソニコテート7.5g、炭酸カリウム7.0g及び α -ブromo酢酸ベンジル7.6mlの無水アセト

ニトリル150ml溶液を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗乾燥後溶媒を留去して、無色油状の1-ベンジルオキシカルボニルメチル-4-エトキシカルボニルピペリジン13.4gを得た。

【0457】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)、1.7-2.0 (4H, m)、2.15-2.35 (3H, m)、2.8-3.0 (2H, m)、3.36 (2H, s)、4.13 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)、5.16 (2H, s)、7.25-7.5 (5H, m)。

【0458】参考例9

1-ベンジルオキシカルボニルメチル-4-エトキシカルボニルピペリジン13.4gをエタノール15mlに溶かし10%パラジウム-炭素1.0gを加え、室温で常圧水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧で留去し、白色粉末の1-カルボキシメチル-4-エトキシカルボニルピペリジン9.9gを得た。

【0459】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)、2.0-2.3 (4H, m)、2.45-2.65 (1H, m)、3.0-3.25 (2H, m)、3.3-3.55 (2H, m)、3.50 (2H, s)、4.16 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)、6.44 (1H, br)。

【0460】参考例10

1-カルボキシメチル-4-エトキシカルボニルピペリジン4.1g、トリエチルアミン3ml及び2-アミノベンゾチアゾール2.8gの無水ジクロロメタン100ml溶液にN, N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド4.85gを加え室温で2時間攪拌した。反応液を水洗乾燥後留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン:メタノール=100:1)で精製し、白色粉末状の2-[2-(4-エトキシカルボニル-1-ピペリジニル)アセチルアミノ]ベンゾチアゾール3.0gを得た。

【0461】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)、1.75-2.05 (4H, m)、2.25-2.45 (3H, m)、2.8-3.0 (2H, m)、3.26 (2H, s)、4.17 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)、7.25-7.5 (2H, m)、7.75-7.85 (2H, m)、10.64 (1H, br)。

【0462】参考例11

ジメチルメチルホスホネート2.8mlの無水テトラヒドロフラン50ml溶液に内温-50℃以下で1.60M n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液16.1mlを滴下した。30分間攪拌後2-[2-(4-エトキシカルボニル-1-ピペリジニル)アセチルアミノ]ベンゾチアゾール3.0gの無水テトラヒドロフラン30

ml溶液を滴下した。-68℃で4時間攪拌後反応液に塩化アンモニウムを加え酸性とし、水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗乾燥後溶媒を留去して、白色粉末状のジメチル[1-(2-ベンゾチアゾリルアミノカルボニルメチル)-4-ピペリジニルカルボニルメチル]ホスホネート2.9gを得た。

【0463】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.6-2.1 (4H, m)、2.3-2.5 (2H, m)、2.55-2.75 (1H, m)、2.85-3.05 (2H, m)、3.15 (2H, d, $J=27\text{Hz}$)、3.28 (2H, s)、3.78 (3H, s)、3.83 (3H, s)、7.25-7.5 (2H, m)、7.75-7.85 (2H, m)、10.40 (1H, br)。

【0464】参考例12

メチル p-ヒドロキシベンゾエート7.6g、 α -ブロモ酢酸tert-ブチル10g及び炭酸カリウム8.2gのジメチルホルムアミド100ml溶液を室温で18時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチル抽出し、水洗乾燥後溶媒を留去して、無色油状のメチル p-tert-ブトキシカルボニルメトキシベンゾエート12.8gを得た。

【0465】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.48 (9H, s)、3.88 (3H, s)、4.57 (2H, s)、6.91 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)、8.00 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)。

【0466】参考例13

メチル p-tert-ブトキシカルボニルメトキシベンゾエート12.8gのエタノール100ml溶液に5%ロジウム-酸化アルミニウム2gを加え室温、3~4気圧で18時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧で留去し、無色油状のメチル 4-p-tert-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシルカルボキシレートを得た。収量12.45g。

【0467】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.48, 1.50 (9H, s, 約4:1)、1.3-2.2 (8H, m)、2.25-2.45 (1H, m)、3.5-3.6 (1H, m)、3.66, 3.67 (3H, s, 約1:4)、3.96 (4/5 \times 2H, s)、4.0 (1/5 \times 2H, m)。

【0468】参考例14

メチル 4-p-tert-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシルカルボキシレート12.45gをトリフルオロ酢酸50mlに溶かし室温で10分間攪拌した後、反応液を留去して、無色油状のメチル 4-カルボキシメトキシシクロヘキシルカルボキシレート7.7gを得た。

【0469】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.2-2.1 (8H, m)、2.25-2.5 (1H, m)、3.55-3.75 (1H, m)、3.68,

3. 69 (3H, s, 約1:5)、4. 13, 4. 17 (2H, s, 約1:4)。

【0470】参考例15

メチル 4-カルボキシメトキシシクロヘキシルカルボキシレート7. 6gのジクロロメタン50ml溶液にオキサリルクロリド3. 3ml及びジメチルホルムアミド1滴を加え室温で2時間攪拌した。反応液を2-アミノベンゾチアゾール5. 0g及びピリジン8. 5mlのジクロロメタン50ml溶液中に氷冷下滴下した。1時間攪拌後反応液を水洗し、乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; ジクロロメタン: メタノール=200:1)で精製して、2-(2-(4-メトキシカルボニルシクロヘキシルオキシ)アセチルアミノ)ベンゾチアゾール3. 38gを得た。

【0471】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1. 5-2. 6 (9H, m)、3. 50-3. 8 (4H, m)、4. 10, 4. 20 (2H, s)、7. 25-7. 55 (2H, m)、7. 65-7. 9 (2H, m)、9. 9 (1H, br)。

【0472】参考例16

ジメチルメチルホスホネート3. 1mlの乾燥テトラヒドロフラン50ml溶液を-60℃に冷却し、1. 69M n-ブチルリチウム17mlを滴下した。10分間攪拌後、2-(2-(4-メトキシカルボニルシクロヘキシルオキシ)アセチルアミノ)ベンゾチアゾール3. 35gの乾燥テトラヒドロフラン30ml溶液を滴下した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加えた後、5%塩酸で酸性とし酢酸エチルで抽出し、水洗乾燥後溶媒を留去して、無色油状のジメチル[4-(2-ベンゾチアゾリルアミノカルボニルメトキシ)シクロヘキシルカルボニルメチル]ホスホネート2. 0gを得た。

【0473】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1. 5-2. 8 (10H, m)、3. 14, 3. 17 (2H, d, $J=22. 5\text{Hz}$)、3. 6-3. 9 (6H, m)、4. 05-4. 3 (2H, m)、7. 25-7. 55 (2H, m)、7. 65-7. 9 (2H, m)。

【0474】参考例17

1, 3-ジヒドロキシベンゼン3. 6g及びクロログリオキシル酸エチル5. 0gの1, 2-ジクロロエタン500ml溶液に塩化アルミニウム6. 5gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗乾燥後留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; ジクロロメタン: メタノール=200:1→50:1)で精製して、橙色油状の(2, 4-ジヒドロキシフェニル)グリオキシル酸エチル3. 7gを得た。

【0475】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1. 42 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)、4. 45 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)、6. 4-6. 5 (2H, m)、6. 69 (1H, br)、7. 64 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)、

11. 65 (1H, s)。

【0476】参考例18

(2, 4-ジヒドロキシフェニル)グリオキシル酸エチル5. 8gのピリジン200ml溶液にヒドロキシアミン塩酸塩3. 0gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出し、水洗乾燥後溶媒を留去した。このものを無水酢酸100mlに溶かし、70℃で6時間攪拌後室温で終夜攪拌した。反応液にエタノール約200mlを加え、黄色粉末の2-(2-ヒドロキシ-4-アセチルオキシフェニル)-2-アセチルオキシイミノ酢酸エチルを浮取した。収量16. 5g。

【0477】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1. 44 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)、2. 21 (3H, s)、2. 30 (3H, s)、4. 51 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)、6. 72 (1H, dd, $J=2. 5\text{Hz}$, $J=9\text{Hz}$)、6. 83 (1H, d, $J=2. 5\text{Hz}$)、7. 12 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)、10. 24 (1H, s)。

【0478】参考例19

60%水素化ナトリウム2. 6gのジメチルホルムアミド50ml懸濁液に氷冷下2-(2-ヒドロキシ-4-アセチルオキシフェニル)-2-アセチルオキシイミノ酢酸エチル16. 5gのジメチルホルムアミド100ml溶液を滴下した。滴下後室温で1時間攪拌後氷水に注ぎ、5%塩酸で酸性とし、析出結晶を浮取して、6-アセチルオキシ-3-エトキシカルボニルベンゾイソキサゾール10. 63gを得た。

【0479】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1. 50 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)、2. 37 (3H, s)、4. 56 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)、7. 20 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, $J=8. 5\text{Hz}$)、7. 48 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)、8. 11 (1H, d, $J=8. 5\text{Hz}$)。

【0480】参考例20

水素化アルミニウムリチウム3. 0gのテトラヒドロフラン200ml懸濁液に氷冷、窒素雰囲気下、6-アセチルオキシ-3-エトキシカルボニルベンゾイソキサゾール9. 8gを少量づつ加えた。室温で30分間攪拌後飽和硫酸ナトリウムを加え、過剰の水素化アルミニウムリチウムを分解し、5%塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗乾燥後溶媒を浮取して、3-ヒドロキシメチル-6-ヒドロキシベンゾイソキサゾール5. 4gを得た。

【0481】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 4. 76 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)、5. 65 (1H, t, $J=6\text{Hz}$)、6. 83 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, $J=8. 5\text{Hz}$)、6. 92 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)、7. 69 (1H, d, $J=8. 5\text{Hz}$)、10. 30 (1H, br)。

【0482】参考例21

参考例12と同様にして反応して、白色固体の3-ヒドロキシメチル-6-tert-ブトキシカルボニルメトキシベンゾイソキサゾールを得た。

【0483】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.50 (9H, s)、2.11 (1H, t, $J=6\text{Hz}$)、4.60 (2H, s)、5.05 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)、6.94 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)、7.01 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$)、7.69 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

【0484】参考例22

3-ヒドロキシメチル-6-tert-ブトキシカルボニルメトキシベンゾイソキサゾール0.68gのジクロロメタン20ml溶液にデスマーチン試薬1.5gを加え室温で1.5時間攪拌した。20%ナトリウムチオサルフェート飽和炭酸水素ナトリウムを加え30分間攪拌後分液し、水洗乾燥後溶媒を留去して、黄色粉末状の3-ホルミル-6-tert-ブトキシカルボニルメトキシベンゾイソキサゾール0.58gを得た。

【0485】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.50 (9H, s)、4.62 (2H, s)、7.03 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)、7.12 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, $J=9\text{Hz}$)、8.05 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)、10.36 (1H, s)。

【0486】参考例23

適当な出発原料を用い、参考例14と同様にして白色粉末状の3-ホルミル-6-カルボキシメトキシベンゾイソキサゾールを得た。

【0487】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 4.85 (2H, s)、7.16 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$)、7.46 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)、7.96 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、10.30 (1H, s)、13.14 (1H, br)。

【0488】参考例24

3-ホルミル-6-カルボキシメトキシベンゾイソキサゾール4.3gのジクロロメタン100ml懸濁液にジメチルホルムアミド1滴及びオキサリルクロイド1.9mlを加え、反応液が均一溶液になるまで2時間攪拌した。この溶液を2-アミノベンゾチアゾール2.8g及びピリジン4.3mlのジクロロメタン100mlに氷冷下に滴下した。反応液を水、希塩酸水、水で順次洗浄乾燥し留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; ジクロロメタン: メタノール=100:1)で精製して、2-[(3-ホルミル-6-ベンゾイソキサゾリル)オキシメチルカルボニルアミノ]ベンゾチアゾール3.6gを得た。

【0489】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 4.87 (2H, s)、7.15-7.3 (2H, m)、7.3-7.95 (4H, m)、8.15 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、10.38 (1H, s)。

【0490】参考例25

N-エチル-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)アミン73gの水260ml、5N-水酸化ナトリウム水溶液110ml及びジエチルエーテル130mlの混合物を-5℃に冷却し、ベンジルオキシカルボニルクロリド83mlを1時間で滴下した。その後同温で2時間攪拌し、1.5N-塩酸にて酸性とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、芒硝乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン-酢酸エチル=1:1→塩化メチレン-メタノール=10:1)にて精製し、黄色油状のN-エチル-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-N-ベンジルオキシカルボニルアミン76.1gを得た。

【0491】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.11 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)、1.59 (1H, brs)、2.90-3.12 (1H, m)、3.20-3.70 (6H, m)、3.70-3.87 (1H, m)、5.15 (2H, s)、7.30-7.45 (5H, m)。

【0492】参考例26

N-エチル-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-N-ベンジルオキシカルボニルアミン76gのピリジン300ml溶液に氷冷下塩化トシル63gを加えた。その後、室温にて4.5時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し水($\times 1$)、1.5N-塩酸($\times 2$)、水($\times 1$)、飽和炭酸水素ナトリウム($\times 1$)、飽和食塩水($\times 1$)にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン-酢酸エチル=3:1)にて精製することにより、無色油状のN-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-p-トルエンスルホニルオキシプロピル)-N-ベンジルオキシカルボニルアミン29.6gを得た。

【0493】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.08 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)、2.45 (3H, s)、3.25-3.75 (5H, m)、3.90-4.07 (2H, m)、4.07-4.33 (1H, m)、5.12 (2H, s)、7.25-7.50 (7H, m)、7.65-7.85 (2H, m)。

【0494】参考例27

N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-p-トルエンスルホニルオキシプロピル)-N-ベンジルオキシカルボニルアミン29.6gのメタノール300ml溶液にナトリウムメトキシド12.4gを加え室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧留去後酢酸エチル、水を加え分液し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン-酢酸エチル=3:1)にて精製することにより、無色油状のN-エチル-N-オキシラニルメチル-N-ベンジルオキシカルボニルアミン12.5gを得た。

【0495】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.11 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)、2.43-2.60 (1H, m)、2.71-2.85 (1H, m)、3.00-3.30 (2H, m)、3.35 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$)、3.51-3.94 (1H, m)、5.15 (2H, s)、7.25-7.45 (5H, m)。

【0496】参考例28

N-エチル-N-オキシラニルメチル-N-ベンジルオキシカルボニルアミン4gのエタノール40ml溶液にN-メチルピペラジン1.7gを加え室温で3日間攪拌した。濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:塩化メチレン-メタノール=50:1→4:1)にて精製することにより、無色油状のN-エチル-N-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-ヒドロキシプロピル]-N-ベンジルオキシカルボニルアミン3.5gを得た。

【0497】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.10 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)、2.17-2.70 (10H, m)、2.28 (3H, s)、3.13-3.24 (1H, m)、3.30-3.55 (4H, m)、3.67-3.98 (1H, m)、5.13 (2H, s)、7.23-7.41 (5H, m)。

【0498】参考例29

N-エチル-N-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-ヒドロキシプロピル]-N-ベンジルオキシカルボニルアミン3.47gをエタノール120mlに溶解し、10%パラジウム-炭素粉末0.8gの存在下、常圧にて水素添加した。1時間後セライト過し、濾液を濃縮することにより、淡黄色油状のN-エチル-N-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-ヒドロキシプロピル]アミン2.1gを得た。

【0499】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.09 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)、2.26-2.77 (16H, m)、2.29 (3H, s)、3.77-3.91 (1H, m)。

【0500】参考例30

適当な出発原料を用い、参考例11と同様にして以下に示す化合物を得た。

【0501】ジメチル[4-(2-ベンゾチアゾリルアミノカルボニル)ベンゾイルメチル]ホスホネート
黄色粉末状

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.64 (3H, d, $J=0.5\text{Hz}$)、3.69 (3H, d, $J=0.5\text{Hz}$)、3.99 (2H, d, $J=22.5\text{Hz}$)、7.35 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$)、7.48 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$)、7.79 (1H, t, $J=8\text{Hz}$)、8.03 (1H, t, $J=8\text{Hz}$)、8.16 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、8.25 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

【0502】参考例31

適当な出発原料を用い、参考例4又は15と同様にして以下に示す化合物を得た。

【0503】2-(4-ホルミルベンゾイルアミノ)ベンゾチアゾール

黄色粉末状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7.3-7.45 (2H, m)、7.6 (1H, m)、7.85-7.96 (1H, m)、8.00 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)、8.15 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)、10.11 (1H, s)。

【0504】2-(6-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)カルボニルアミノベンゾチアゾール

淡黄色粉末状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.15-3.65 (5H, m)、7.25-7.5 (3H, m)、7.65-7.9 (4H, m)、9.97 (1H, s)。

【0505】2-(4-ホルミルアニリノカルボニルアミノ)ベンゾチアゾール

淡褐色粉末状

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.25 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$)、7.40 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$)、7.64 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)、7.75 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、7.8-8.0 (3H, m)、9.88 (1H, s)、10.03 (1H, s)。

【0506】2-(4-ホルミル-2-N,N-ジメチルアミノメチルベンゾイルアミノ)ベンゾチアゾール

黄色粉末状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.52 (6H, s)、3.74 (2H, s)、7.26-7.40 (1H, m)、7.40-7.52 (1H, m)、7.72-7.95 (3H, m)、7.99 (1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, $J=8.0\text{Hz}$)、8.35 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、10.11 (1H, s)。

【0507】2-[2-(4-ホルミル-N-メチルアニリノ)アセチル]アミノベンゾチアゾール

黄色粉末状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.25 (3H, s)、4.27 (2H, s)、6.83 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)、7.30-7.40 (1H, m)、7.40-7.52 (1H, m)、7.70-7.88 (4H, m)、9.62 (1H, s)、9.84 (1H, s)。

【0508】2-[4-ホルミル-2-(4-メチル-1-ピペラジニルメチル)ベンゾイルアミノ]ベンゾチアゾール

黄色粉末状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.42 (3H,

s)、2.6-2.9 (8H, m)、3.81 (2H, s)、7.25-7.5 (2H, m)、7.75-7.95 (3H, m)、8.00 (1H, dd, $J=2\text{ Hz}$, $J=8\text{ Hz}$)、8.35 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$)、10.12 (1H, s)、14.5 (1H, br)。

【0509】参考例32

適当な出発原料を用い、参考例29と同様にして以下に示す化合物を得た。

【0510】N-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-ヒドロキシプロピル]アミン

白色固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.22-2.88 (14H, m)、2.29 (3H, s)、3.62-3.79 (2H, m)。

【0511】N-{3-[N-(3-N, N-ジエチルアミノプロピル)-N-メチルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}アミン

無色油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.00 (6H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、1.54-1.73 (2H, m)、2.20-2.83 (15H, m)、2.27 (3H, s)、3.58-3.74 (1H, m)。

【0512】N-エチル-N-[3-(4-メチル-1-ホモピペラジニル)-2-ヒドロキシプロピル]アミン

褐色油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.12 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、1.75-1.98 (2H, m)、2.33-3.45 (16H, m)、2.39 (3H, s)、3.74-3.97 (1H, m)。

【0513】N-[3-(4-メチル-1-ホモピペラジニル)-2-ヒドロキシプロピル]アミン

淡黄色油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.73-1.9

2 (2H, m)、2.21-2.48 (2H, m)、2.37 (3H, s)、2.51-2.97 (13H, m)、3.52-3.70 (1H, m)。

【0514】N-エチル-N-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]アミン

無色油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.11 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$)、1.65-1.85 (2H, m)、2.28 (3H, s)、2.35-2.6 (10H, m)、2.6-2.75 (4H, m)。

【0515】参考例33

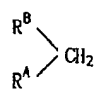
α -ピコリン2.93gの無水テトラヒドロフラン100ml溶液中に内温-30~40℃にて1.6M n-ブチルリチウム63mlを滴下した。同温にて30分攪拌後ベンゾニトリル10.5mlを加え、室温まで昇温した。1時間攪拌後、5%塩酸にて酸性とし、終夜攪拌した。反応液を5%水酸化ナトリウムにて塩基性とし、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン→ジクロロメタン：メタノール=100：1）にて精製して、2-(ベンゾイルメチル)ピリジン11.3gを得た。この化合物はエノン型：エノール型=2：3の混合物であった。



【0516】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 4.50 (2/5×2H, s)、6.08 (3/5×1H, s)、6.9-7.75 (6H, m)、7.85 (3/5×2H, dd, $J=7.5\text{ Hz}$, $J=2\text{ Hz}$)、8.07 (2/5×2H, dd, $J=8\text{ Hz}$, $J=1.5\text{ Hz}$)、8.30 (3/5×1H, d, $J=5\text{ Hz}$)、8.57 (2/5×2H, d, $J=5\text{ Hz}$)、15.49 (2/5×1H, brs)。

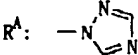
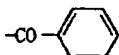
【0517】適当な出発原料を用い、参考例33と同様にして表1~表3に記載の各化合物を得た。


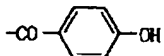
【0518】

【表1】




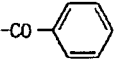

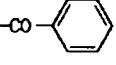

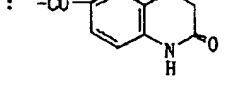
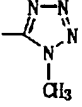
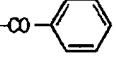

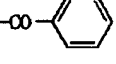
参考例34の化合物		
R^A : 	R^B : 	
結晶形: 淡黄色粉末状	形態: 遊離	NMR (1)

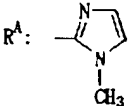
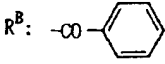
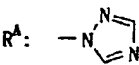
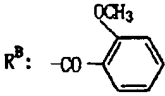
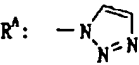
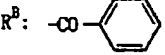
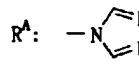
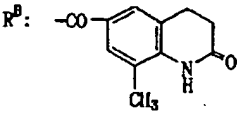
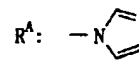
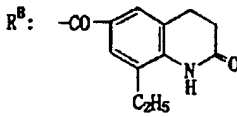
参考例35の化合物		
R^A : 	R^B : 	
結晶形: 淡黄色粒状	形態: 遊離	NMR (2)

参考例36の化合物		
R^A : 	R^B : 	
結晶形: 白色粒状	形態: 遊離	NMR (3)

【0519】

【表2】

参考例37の化合物	
R^A : 	R^B : 
結晶形: 白色針状	形態: 遊離 NMR (4)
参考例38の化合物	
R^A : 	R^B : 
結晶形: 白色針状	形態: 遊離 NMR (5)
参考例39の化合物	
R^A : 	R^B : 
結晶形: 白色粉末状	形態: 遊離 NMR (6)
参考例40の化合物	
R^A : 	R^B : 
結晶形: 白色粉末状	形態: 遊離 NMR (7)
参考例41の化合物	
R^A : 	R^B : 
結晶形: 黄色固体	形態: 遊離 NMR (8)

参考例42の化合物		
R^A : 	R^B : 	
結晶形: 淡褐色粉末状	形態: 遊離	NMR (9)
参考例43の化合物		
R^A : 	R^B : 	
結晶形: 白色粉末状	形態: 遊離	NMR (10)
参考例44の化合物		
R^A : 	R^B : 	
結晶形: 白色固体	形態: 遊離	NMR (11)
参考例45の化合物		
R^A : 	R^B : 	
結晶形: 淡黄色粉末状	再結晶溶媒: メタノール-水	NMR (12)
参考例46の化合物		
R^A : 	R^B : 	
結晶形: 黄色粉末状	再結晶溶媒: ジメチルホルムアミド メタノール	NMR (13)

【0521】表1～表3に記載の各化合物のNMRスペクトルは、以下の通りである。

【0522】(1) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.90 (3H, s)、5.36 (2H, s)、6.88-7.18 (4H, m)、7.53 (1H, s)、7.88-8.08 (2H, m)。

【0523】(2) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 6.02 (2H, s)、7.54-7.80 (3H, m)、8.00-8.20 (3H, m)、8.54 (1H, s)。

【0524】(3) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 5.62 (2H, s)、6.85-7.10 (3H, m)、7.10 (1H, s)、7.60 (1H, s)、7.85-8.02 (2H, m)、10.57 (1H, br)。

【0525】(4) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 5.99 (2H, s)、7.51-7.66 (2H, m)、7.66-7.80 (1H, m)、7.95-8.10 (2H, m)、8.87 (1H, s)。

【0526】(5) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

m: 6.16 (2H, s)、7.50-7.65 (2H, m)、7.65-7.78 (1H, m)、7.92-8.08 (2H, m)、8.63 (1H, s)。

【0527】(6) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.53 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$)、3.00 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$)、5.78 (2H, s)、7.03 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、7.21 (1H, s)、7.32 (1H, s)、7.92-8.02 (2H, m)、8.13 (1H, s)、10.57 (1H, s)。

【0528】(7) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 4.06 (3H, s)、4.70 (2H, s)、7.45-7.7 (3H, m)、8.05 (2H, d, $J=7\text{Hz}$)。

【0529】(8) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 4.50 (2/5 \times 2H, s)、6.08 (3/5 \times 1H, s)、6.9-7.75 (6H, m)、7.85 (3/5 \times 2H, dd, $J=7.5\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$)、8.07 (2/5 \times 2H, dd, $J=8\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$)、8.30 (3/5 \times 1H, d, $J=5$

Hz)、8.57(2/5×2H, d, J=5Hz)、15.49(2/5×1H, brs)。

【0530】(9)¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 3.62(2/3×3H, s)、3.63(1/3×3H, s)、4.45(2/3×2H, s)、5.90(1/3×1H, s)、6.75(1/3×1H, d, J=1Hz)、6.87(2/3×1H, d, J=1Hz)、6.99(1H, d, J=1Hz)、7.35-7.65(3H, m)、7.82(1/3×2H, dd, J=7.5Hz, J=1.5Hz)、8.11(2/3×2H, dd, J=7.5Hz, J=1.5Hz)。

【0531】(10)¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 3.98(3H, s)、5.72(2H, s)、7.05-7.15(1H, m)、7.26(1H, d, J=8.2Hz)、7.59-7.80(2H, m)、7.99(1H, s)、8.52(1H, s)。

【0532】(11)¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 6.21(2H, s)、7.52-7.68(2H, m)、7.68-7.83(2H, m)、8.00-8.20(3H, m)。

【0533】(12)¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 2.33(3H, s)、2.67(2H, t, J=7.5Hz)、3.06(2H, t, J=7.5Hz)、5.62(2H, s)、7.70(2H, s)、7.88(1H, br)、8.01(1H, s)、8.25(1H, s)。

【0534】(13)¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.29(3H, t, J=7.6Hz)、2.58-2.72(4H, m)、3.06(2H, t, J=7.5Hz)、5.37(2H, s)、6.97(1H, s)、7.12-7.15(1H, m)、7.53(1H, s)、7.68-7.78(2H, m)、7.79(1H, br)。

【0535】参考例47

適当な出発原料を用い、参考例1と同様にして以下の化合物を得た。

【0536】4-(2-クロロアセチル)チオフェン-2-カルボン酸エチル

黄色粉末状

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.40(3H, t, J=7.1Hz)、4.39(2H, q, J=7.1Hz)、4.56(2H, s)、8.18(1H, d, J=1.5Hz)、8.32(1H, d, J=1.5Hz)。

【0537】参考例48

適当な出発原料を用い、参考例2及び参考例3と同様にして以下の化合物を得た。

【0538】(2-カルボキシ-4-テノイル)メチルトリフェニルホスホニウムクロライド

黄色粉末状

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 6.08-6.48(2H, m)、7.58-8.00(16H, m)、8.15(1H, s)、8.97(1H, s)。

【0539】参考例49

適当な出発原料を用い、参考例4と同様にして以下の化合物を得た。

【0540】〔2-(2-ベンゾチアゾリルアミノカルボニル)-4-テノイル〕メチレントリフェニルホスホラン

褐色粉末状

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 6.92-7.78(19H, m)、8.11(1H, s)、8.15(1H, s)。

【0541】〔2-メトキシ-4-(2-ベンゾチアゾリルアミノカルボニル)メトキシ-5-イソプロピルベンゾイル〕メチレントリフェニルホスホラン

黄色不定形

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.27(6H, d, J=6.9Hz)、3.31(1H, sept, J=6.9Hz)、3.85(3H, s)、4.84(2H, s)、7.27-7.85(21H, m)。

【0542】〔2-メトキシ-4-(2-ベンゾチアゾリルアミノカルボニル)メトキシベンゾイル〕メチレントリフェニルホスホラン

黄色不定形

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 3.89(3H, s)、4.72(2H, s)、6.38-6.68(2H, m)、7.00-8.02(20H, m)。

【0543】参考例50

適当な出発原料を用い、参考例12と同様にして以下の化合物を得た。

【0544】3-ベンジルオキシカルボニルメトキシ-6-メチルピリジン

褐色油状

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 2.49(3H, s)、4.67(2H, s)、5.23(2H, s)、7.04(1H, d, J=8.5Hz)、7.11(1H, dd, J=3Hz, J=8.5Hz)、7.25-7.4(5H, m)、8.21(1H, d, J=3Hz)。

【0545】参考例51

6-メチル-3-ベンジルオキシカルボニルメトキシピリジン77.4gのクロロホルム2リットル溶液に室温下m-クロロ過安息香酸81.6gを加え室温にて1時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム18.9gを加え、同温にて1時間攪拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム700mlを加え、有機層を分離した。水層をクロロホルム500mlで2回抽出した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して、101gの6-メチ

ル-3-ベンジルオキシカルボニルメトキシピリジン
N-オキシドを得た。

【0546】淡黄色不定形

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.46 (3H, s)、4.66 (2H, s)、5.23 (2H, s)、6.86 (1H, dd, $J=2.5\text{ Hz}$, $J=9\text{ Hz}$)、7.13 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$)、7.25-7.4 (5H, m)、8.16 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$)。

【0547】参考例52

2-メチル-5-ベンジルオキシカルボニルメトキシピリジン N-オキシド 101 g に無水酢酸 500 ml を加え、120℃のオイルバス上5分攪拌して溶液とし、その後30分間還流した。放冷後メタノール 500 ml を加え、15分間還流した。溶媒を留去した後、水及び10%炭酸水素ナトリウム水で中性からややアルカリ性 (pH 7~8) とした後、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 → 1:1 → 1:2) にて精製し、次いで酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して、4.73 g の6-アセチルオキシメチル-3-ベンジルオキシカルボニルメトキシピリジンを得た。

【0548】淡褐色粉末状

mp. 75~77℃。

【0549】参考例53

適当な出発原料を用い、参考例9と同様にして以下の化合物を得た。

【0550】3-カルボキシメトキシ-6-アセチルオキシメチルピリジン

淡褐色粉末状 (酢酸エチル-エタノールより再結晶)

mp. 136~139℃ (分解)。

【0551】参考例54

適当な出発原料を用い、参考例4、10又は15と同様にして以下の化合物を得た。

【0552】2-〔(6-アセチルオキシメチル-3-ピリジル) オキシメチルカルボニルアミノ〕ベンゾチアゾール

淡褐色粉末状 (ジクロロメタン-クロロホルム-エタノールより再結晶)

mp. 141~142℃。

【0553】参考例55

適当な出発原料を用い、参考例3と同様にして以下の化合物を得た。

【0554】2-〔(6-ヒドロキシメチル-3-ピリジル) オキシメチルカルボニルアミノ〕ベンゾチアゾール

無色プリズム状 (エタノールより再結晶)

mp. 171~172℃。

【0555】参考例56

適当な出発原料を用い、参考例22と同様にして以下の化合物を得た。

【0556】2-〔(6-ホルミル-3-ピリジル) オキシメチルカルボニルアミノ〕ベンゾチアゾール
淡褐色粉末状 (ジクロロメタンより再結晶)

mp. 216~219℃ (分解)。

【0557】参考例57

t-ブチルプロピオレート 6.6 ml のテトラヒドロフラン 200 ml 溶液に -78℃ にて n-ブチルリチウム 26 ml を15分要して加え、同温にて30分間攪拌した。ここに2-〔(6-ホルミル-3-ピリジル) オキシメチルカルボニルアミノ〕ベンゾチアゾール 5 g のテトラヒドロフラン (100 ml) -N, N'-ジメチルプロピルウレア (25 ml) 溶液を -78℃ にて30分要して添加した。その後同温にて5時間攪拌した。反応液に -78℃ にて酢酸 5 ml を加えた後、酢酸エチル 300 ml を加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で3回洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して、4.77 g の2-〔(6-(1-ヒドロキシ-3-t-ブトキシカルボニル-2-プロピニル)-3-ピリジル) オキシメチルカルボニルアミノ〕ベンゾチアゾールを得た。

【0558】淡褐色粉末状

mp. 135~140℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.41 (9H, s)、5.04 (2H, s)、5.52 (1H, d, $J=6\text{ Hz}$)、6.56 (1H, d, $J=6\text{ Hz}$)、7.3-7.4 (1H, m)、7.4-7.55 (3H, m)、7.55-7.85 (1H, m)、7.95-8.05 (1H, m)、8.25-8.35 (1H, m)、12.65 (1H, br)。

【0559】参考例58

5-エトキシカルボニル-2-ピリジリアルデヒド 3.09 g 及びエチレングリコール 5.4 g のベンゼン 100 ml 溶液に触媒量の p-トルエンスルホン酸 1 水和物を加え、ディーン・スターク管を用いて水を除去しながら終夜還流した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチル 100 ml で2回抽出し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) にて精製して、3.2 g の2-エチレンジオキシピリジン-5-カルボン酸エチルを得た。

【0560】無色油状。

【0561】参考例59

2-エチレンジオキシピリジン-5-カルボン酸エチル 3.2 g のエタノール 5 ml 溶液に 5N 水酸化ナトリウム水溶液 6 ml を氷冷下滴下した。10分間攪拌後、濃塩酸を加えて pH を約4とし、析出物を濾取した。クロ

ロホルムで析出物を洗浄し、次いでトルエンで共沸後、乾燥した。得られた2-エチレンジオキシ-5-カルボン酸にジクロロメタン300mlを加えて懸濁液とし、これに2-アミノベンゾチアゾール2.15g及びトリエチルアミン7mlを加え、氷冷した。この懸濁液にN,N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド5.5gを加え、同温にて2時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlを加え、分液した。ジクロロメタン層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1→1:1.5→1:2→0:1)にて精製後、酢酸エチル-n-ヘキサンにて再結晶して、1.6gの2-[(6-エチレンジオキシ-3-ピリジル)カルボニルアミノ]ベンゾチアゾールを得た。

【0562】淡黄色粉末状

mp. 170~171℃.

【0563】参考例60

2-[(6-エチレンジオキシ-3-ピリジル)カルボニルアミノ]ベンゾチアゾール0.9gに室温にて3N塩酸50mlを加え、5~10分間撹拌した。その後80℃にて10分間加熱した。氷冷後、20%水酸化ナトリウム水溶液を加えpH7~8とした。酢酸エチル150mlで3回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで再結晶して、350mgの2-[(6-ホルミル-3-ピリジル)カルボニルアミノ]ベンゾチアゾールを得た。

【0564】黄色粉末状(酢酸エチルより再結晶) mp. 249~251℃.

【0565】参考例61

適当な出発原料を用い、参考例4、10又は15と同様に以下化合物を得た。

【0566】2-[(6-ホルミル-3-ピリジル)カルボニルアミノ]ベンゾチアゾール
黄色粉末状(酢酸エチルより再結晶)
mp. 249~251℃.

【0567】実施例1

[3-(4-モルホリノブチル)-4-(2-ベンゾチアゾリルアミノカルボニルメトキシ)ベンゾイル]メチレントリフェニルホスホラン1.0g、アセトアルデヒド0.2g及びパラアルデヒド0.2gのクロロホルム20ml溶液を4時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; ジクロロメタン: メタノール=200:1~50:1)で精製した。エタノール中にてメタンスルホン酸塩とし、エタノール-ジエチルエーテルより再結晶し、2-[4-(2-ブテノイル)-2-(4-モルホリノブチル)フェノキシメチルカルボニルアミノ]ベンゾチアゾール・メタンスルホン酸塩377mgを得た。

【0568】白色粉末状

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.6-1.8 (4H, m)、1.95 (3H, d, $J=6\text{Hz}$)、2.31 (3H, s)、2.65-2.9 (2H, m)、2.9-3.3 (4H, m)、3.35-3.5 (2H, m)、3.5-3.75 (2H, m)、3.9-4.05 (2H, m)、5.10 (2H, s)、6.93 (1H, dd, $J=15\text{Hz}$, $J=7.5\text{Hz}$)、7.02 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)、7.17 (1H, d, $J=15\text{Hz}$)、7.25-7.5 (2H, m)、7.7-8.1 (4H, m)、9.48 (1H, br)、12.70 (1H, br)。

【0569】実施例2

ジメチル[4-(2-ベンゾチアゾリルアミノカルボニル)ベンゾイルメチル]フォスフェート1.5g及びピリジン-2-アルデヒド0.5gのテトラヒドロフラン30ml溶液に氷冷下5%水酸化ナトリウム6mlを加え5時間撹拌した。酢酸で中和後、析出結晶を濾取した。水より再結晶して、1.15gの2-[4-(3-(2-ピリジル)アクリロイル)ベンゾイルアミノ]ベンゾチアゾールを得た。

【0570】融点220.5-221℃(分解)、黄色粉末状。

【0571】実施例3

[2-(2-ベンゾチアゾリルアミノカルボニル)フロイル]メチレントリフェニルホスホラン16.4gのクロロホルム100ml溶液に、70℃の油浴にて加熱下、グリオキシル酸・1水和物4.14gのジメチルホルムアミド8ml溶液を滴下した。30分同温にて撹拌後放冷し、析出物を濾取することにより黄色粉末の2-[5-(3-カルボキシアクリロイル)-2-フロイルアミノ]ベンゾチアゾール5.5gを得た。

【0572】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 6.80 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$)、7.38-7.42 (1H, m)、7.47-7.51 (1H, m)、7.78-7.98 (4H, m)、8.03 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)、13.30 (2H, br s)。

【0573】実施例4

6-カルボキシメトキシ-1-オキソ-2-エトキシカルボニルメチリデンテトラヒドロナフタレン1.5gのジクロロメタン30ml溶液に2-アミノベンゾチアゾール0.7g、トリエチルアミン1.0ml及びN,N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド1.3gを加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水洗乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; ジクロロメタン: メタノール=200:1)で精製した。エタノールより再結晶して0.88gの2-[(1-オキソ-2-エトキシカルボニルメチリデンテトラヒドロナフタレン-6

ール) オキシメチルカルボニルアミノ} ベンゾチアゾールを得た。

【0574】淡黄色粉末状

mp 209-211.5℃。

【0575】実施例5

7-カルボキシメチル-1-オキソ-2-エトキシカルボニルメチリデンベンゾスベラン16.9gのジクロロメタン300ml溶液にジメチルホルムアミド3滴及びオキサリルクロリド4.9mlを加え、室温で4時間撹拌した。この溶液を2-アミノベンゾチアゾール7.5g及びピリジン13mlのジクロロメタン200ml溶液中に氷冷下に滴下した。室温で終夜撹拌後、反応液を水、希塩酸、希炭酸水素ナトリウム水、水で順次洗浄後乾燥し留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;ジクロロメタン:メタノール=100:1~50:1)で精製後、ジイソプロピルエーテルにて再結晶して16gの2-〔(1-オキソ-2-エトキシカルボニルメチリデンベンゾスベラン-7-イル) オキシメチルカルボニルアミノ} ベンゾチアゾールを得た。

【0576】白色粉末状

mp 151-152℃。

【0577】実施例6

2-〔(1-オキソ-2-エトキシカルボニルメチリデンテトラヒドロナフタレン-6-イル) オキシメチルカルボニルアミノ} ベンゾチアゾール5.3gのテトラヒドロフラン100ml溶液に5%水酸化ナトリウム30mlを加え、室温で6時間撹拌した。5%塩酸を加えて酸性とし、テトラヒドロフランを減圧で留去した。析出白色粉末を濾取し、乾燥して、3.3gの2-〔(1-オキソ-2-カルボキシメチリデンテトラヒドロナフタレン-6-イル) オキシメチルカルボニルアミノ} ベンゾチアゾールを得た。

【0578】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.9-3.5 (4H, m)、5.06 (2H, s)、6.63 (1H, s)、6.95-7.1 (2H, m)、7.25-7.5 (2H, m)、7.76 (1H, d, J=7Hz)、7.85-8.05 (2H, m)、12.72 (1H, br)。

【0579】実施例7

2-〔(1-オキソ-2-カルボキシメチリデンテトラヒドロナフタレン-6-イル) オキシメチルカルボニルアミノ} ベンゾチアゾール1.0g及びトリエチルアミン1.05mlのジクロロメタン30ml懸濁液に氷-メタノール冷却下にクロロギ酸イソブチル0.32mlを滴下した。30分間撹拌後、4-(4-メチル-1-ホモピペラジニル) ピペリジン0.5gを加え、同温下に1時間撹拌した。反応液を水洗乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液;ジクロロメタン:メタノール=100:1→2:1)で精製した。塩酸塩とし、エタノール-ジエチルエーテルで

再結晶し、白色粉末の80mgの2-〔(1-オキソ-2-〔4-(4-メチル-1-ホモピペラジニル)-1-ピペリジニルカルボニルメチリデン} テトラヒドロナフタレン-6-イル) オキシメチルカルボニルアミノ} ベンゾチアゾール・2塩酸塩を得た。

【0580】mp 190℃(分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.4-1.75 (2H, m)、1.9-2.35 (4H, m)、2.77 (3H, s)、2.5-4.2 (16H, m)、4.45-4.7 (1H, m)、5.06 (2H, s)、6.9-7.5 (5H, m)、7.77 (1H, d, J=7Hz)、7.85-8.0 (2H, m)、11.1 (1H, br)、11.6 (1H, br)、11.9 (1H, br)。

【0581】実施例8

ジメチル〔(1-(2-ベンゾチアゾリルアミノカルボニルメチル) ピペリジン-4-イル) カルボニルメチル} フォスフェート0.50g及び40%グリオキシリック酸0.5mlのテトラヒドロフラン10ml溶液に、氷冷下5%水酸化ナトリウム水5mlを加えて2時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウムを加えて中和し、析出する白色粉末を濾取した。酢酸エチルより再結晶して0.17gの2-〔(4-(3-カルボキシアクリロイル)-1-ピペリジニル) メチルカルボニルアミノ} ベンゾチアゾールを得た。

【0582】mp 170-173℃

白色粉末状。

【0583】実施例9

2-〔(3-ホルミルベンゾイソキサゾール-6-イル) オキシメチルカルボニルアミノ} ベンゾチアゾール3.6g及びメトキシカルボニルメチレントリフェニルホスホラン3.6gのトルエン100ml溶液を2時間加熱還流した。冷後析出結晶を濾取し、エタノール-水より再結晶して2.5gの2-〔(3-(2-メトキシカルボニルビニル) ベンゾイソキサゾール-6-イル) オキシメチルカルボニルアミノ} ベンゾチアゾールを得た。

【0584】mp 278.5-279℃(分解)

白色粉末状。

【0585】実施例10

2-〔4-(2-ブテノイル)-2-(3-モルホリンプロピル) フェノキシメチルカルボニルアミノ} ベンゾチアゾール0.5g、トリメチルアミンN-オキシド1.0g及び4%四塩化オスニウム3滴のアセトニトリル30ml-ジクロロメタン5ml懸濁液を室温で2時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。水洗乾燥後、溶媒を留去し、残渣にジエチルエーテルを加え結晶を濾取した。メタンスルホン酸塩とし、水-エタノール-ジエチルエーテルより再結晶して、2-〔4-(2,3-ジヒドロキシブタノイル)-2-(3-モルホリン

プロピル)フェノキシメチルカルボニルアミノ]ベンゾチアゾールを得た。収量98mg。

【0586】mp 206-208℃(分解)。

【0587】実施例11

2-[2-メトキシ-4-{3-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニルカルボニル]アクリロイル}フェノキシメチルカルボニルアミノ]ベンゾチアゾール200mgのジクロロメタン20ml溶液に、エタンチオール0.2ml及び少量のトリエチルアミンを加え、室温で3時間撹拌した。反応液を留去し、メタンスルホン酸塩とし、エタノール-ジエチルエーテルより再結晶して144mgの2-[2-メトキシ-4-{3-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニルカルボニル]-3-エチルチオプロピオニル}フェノキシメチルカルボニルアミノ]ベンゾチアゾール・2メタンスルホン酸塩を得た。

【0588】白色粉末状

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.1-4.6 (28H, m)、2.39 (6H, s)、2.90 (3H, s)、5.05 (2H, s)、7.02 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)、7.25-7.5 (3H, m)、7.66 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$)、7.77 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)、7.99 (1H, d, J

$=6.5\text{Hz}$)。

【0589】実施例12

2-(2,3-ジヒドロ-1H-インダン-2-イル)カルボニルアミノベンゾチアゾール10.0g及び無水マレイン酸6.7gの1,2-ジクロロエタン100ml溶液に、塩化アルミニウム13.6gを加え、70-80℃で2時間撹拌した。塩化アルミニウム5gを追加し、4時間後水中に注ぎ結晶を濾取した。ジメチルホルムアミド約100mlに溶かし、熱時不溶物を濾去した。濾液にメタノール400mlを加え析出結晶を濾取し、8.7gの2-[6-(3-カルボキシアクリロニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インダン-2-イル]カルボニルアミノベンゾチアゾールを得た。

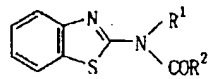
【0590】褐色粉末状

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 3.15-3.8 (5H, m)、6.66 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$)、7.2-7.55 (3H, m)、7.7-8.05 (5H, m)、12.56 (1H, br)、13.15 (1H, br)。

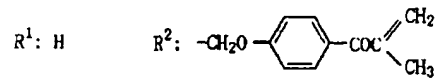
【0591】適当な出発原料を用い、実施例4及び5と同様にして以下の化合物を得た。

【0592】

【表4】



実施例13の化合物



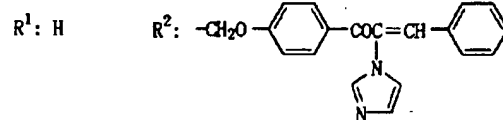
融点: 146.5-148℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル

形態: 遊離

実施例14の化合物



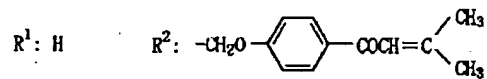
融点: 229-230℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: ベンゼン

形態: 遊離

実施例15の化合物

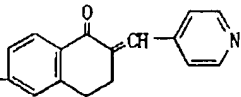
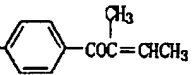
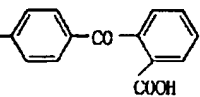
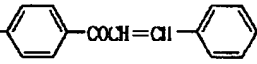


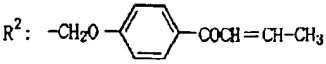
融点: 184.5-185.5℃

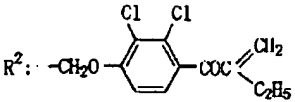
結晶形: 白色粉末状

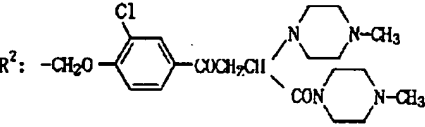
再結晶溶媒: ジエチルエーテル-n-ヘキサン

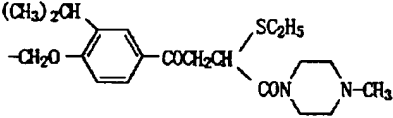
形態: 遊離

実施例16の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
融点: 210-212℃	結晶形: 淡黄色粉末状
再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン	形態: 遊離
実施例17の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
融点: 175.5-176.5℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: ジクロロメタン-エタノール	形態: 遊離
実施例18の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
融点: 268-270℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: ジメチルホルムアミド-メタノール	形態: 遊離
実施例19の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
融点: 205.5-208℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: メタノール-ジエチルエーテル	形態: 遊離

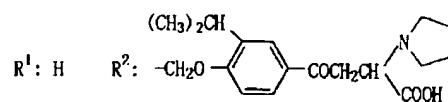
実施例20の化合物	
R^1 : H	R^2 : 
融点: 179-180℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン	形態: 遊離

実施例21の化合物	
R^1 : H	R^2 : 
融点: 181-182℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: n-ヘキサン-ジエチルエーテル	形態: 遊離

実施例22の化合物	
R^1 : H	R^2 : 
融点: 162-164℃	結晶形: 淡黄色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル	形態: 6塩酸塩

実施例23の化合物	
R^1 : H	R^2 : 
融点: 140-160℃ (分解)	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: ジクロロメタン-n-ヘキサン	形態: 遊離 NMR (1)

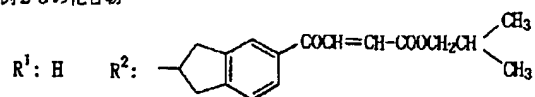
実施例24の化合物



融点: 125-129℃ 結晶形: 橙色粉末状 形態: 塩酸塩

再結晶溶媒: イソプロピルアルコール-ジイソプロピルエーテル

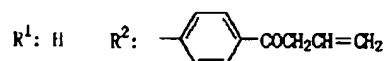
実施例25の化合物



融点: 182-183℃ 結晶形: 黄色鱗片状

再結晶溶媒: エタノール 形態: 遊離

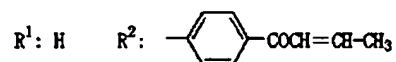
実施例26の化合物



融点: 155-157℃ 結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール 形態: 遊離

実施例27の化合物



融点: 205-208℃ 結晶形: 白色粉末状

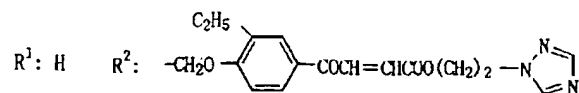
再結晶溶媒: エタノール 形態: 遊離

実施例28の化合物	
$R^1: H$	$R^2: (CH_3)_2CH-C_6H_4-COCH=CH-CH_3$
融点: 171-172.5℃	結晶形: 白色針状
再結晶溶媒: エタノール	形態: 遊離
実施例29の化合物	
$R^1: H$	$R^2: (CH_3)_2CH-C_6H_4-COCH=CH-n-C_3H_7$
融点: 136-137℃	結晶形: 白色針状
再結晶溶媒: エタノール	形態: 遊離
実施例30の化合物	
$R^1: H$	$R^2: C_2H_5-C_6H_4-COCH=CHCOO(CH_2)_2N(CH_3)_2$
融点: 88-91℃	結晶形: 淡ベージュ粉末状
再結晶溶媒: エタノール	形態: 遊離
実施例31の化合物	
$R^1: H$	$R^2: C_2H_5-C_6H_4-COCH=CHCONH(CH_2)_3N(CH_3)_2$
融点: 229-232℃	結晶形: 淡ベージュ粉末状
再結晶溶媒: エタノール	形態: 2塩酸塩

【0597】

【表9】

実施例32の化合物



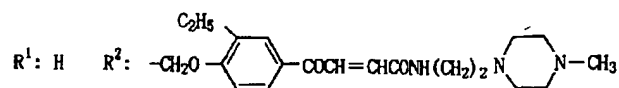
融点: 143-144℃

結晶形: ページュ粉末状

再結晶溶媒: エタノール

形態: 遊離

実施例33の化合物



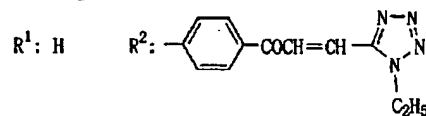
融点: 196-198℃

結晶形: ページュ粉末状

再結晶溶媒: エタノール

形態: 2塩酸塩

実施例34の化合物



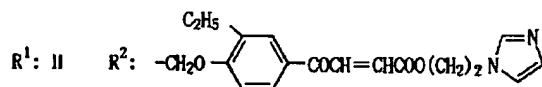
融点: 259-259.5℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: ジクロロメタン-エタノール

形態: 遊離

実施例35の化合物



結晶形: 淡黄色粉末状

NMR (2)

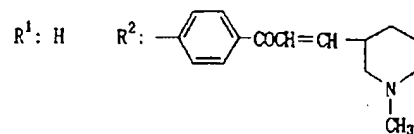
再結晶溶媒: クロロホルム-ジエチルエーテル

形態: 遊離

実施例36の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-\text{C}_6\text{H}_4(\text{C}_3\text{H}_7)-\text{COCH}=\text{CHCONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)$
融点: 204-206℃	結晶形: 淡褐色粉末状
形態: 2塩酸塩	
実施例37の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{COCH}=\text{CHCONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)$
融点: 175℃	結晶形: 黄色粉末状
再結晶溶媒: エタノール 水	形態: 3塩酸塩
実施例38の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$
融点: 177-178℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン	形態: 遊離
実施例39の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2N(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_4(\text{F})-\text{COCH}=\text{CH}-\text{CH}_3$
融点: 180-182.5℃	結晶形: 淡黄色粉末状 形態: 遊離
再結晶溶媒: エタノール-イソプロピルアルコール-ジエチルエーテル	

実施例40の化合物	
$R^1: H$	$R^2: \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{COCH}=\text{CH} \text{---} \text{C}_5\text{H}_9\text{N} \text{---} \text{COOC}(\text{CH}_3)_3$
融点: 165-165.5℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: ジエチルエーテル	形態: 遊離
実施例41の化合物	
$R^1: H$	$R^2: \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{COCH}=\text{CH} \text{---} \text{C}_5\text{H}_9\text{N}$
融点: 216-230℃ (分解)	結晶形: 黄色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-水	形態: 塩酸塩 NMR (3)
実施例42の化合物	
$R^1: H$	$R^2: \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{COCH}=\text{CHCH}_3$ $\text{CH}_3\text{---} \text{N} \text{---} \text{C}_5\text{H}_9\text{N} \text{---} \text{CH}_2\text{O} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---}$
融点: 203-206℃	結晶形: 淡黄色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-水-ジエチルエーテル	形態: 2塩酸塩
実施例43の化合物	
$R^1: H$	$R^2: \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{COCH}=\text{CHCH}_3$ $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}(\text{Cl})_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2\text{O} \text{---}$
融点: 155.5-157℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン	形態: 遊離

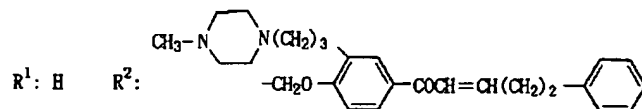
実施例44の化合物



融点: 155-165℃ (分解) 結晶形: 黄色粉末状 NMR (4)

再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル 形態: 塩酸塩

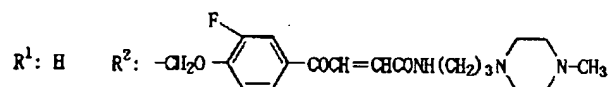
実施例45の化合物



融点: 162-164℃ 結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水 形態: 2塩酸塩

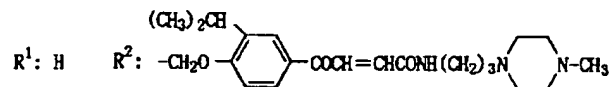
実施例46の化合物



融点: 235℃ (分解) 結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水-ジエチルエーテル 形態: 2塩酸塩

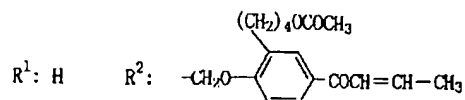
実施例47の化合物



融点: 215-230℃ (分解) 結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水 形態: 2塩酸塩 NMR (19)

実施例48の化合物



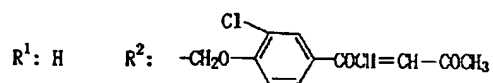
融点: 96.5-99.5℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン

形態: 遊離

実施例49の化合物



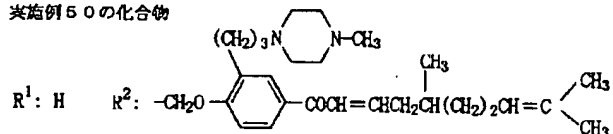
融点: 194-196℃

結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン

形態: 遊離

実施例50の化合物



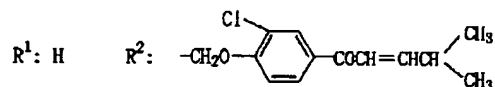
融点: 179-181℃

結晶形: 黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水

形態: 2塩酸塩

実施例51の化合物



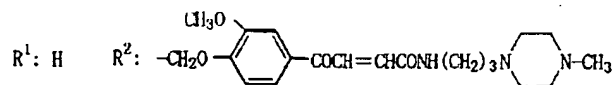
融点: 169-170℃

結晶形: 無色針状

再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン

形態: 遊離

実施例52の化合物



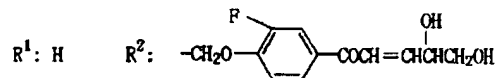
融点: 219-222℃

結晶形: 黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水-ジエチルエーテル

形態: 2塩酸塩

実施例53の化合物



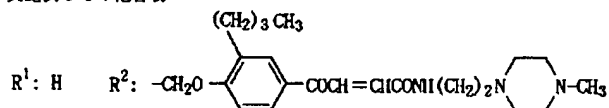
融点: 159-163℃

結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

再結晶溶媒: メタノール-クロロホルム-ジエチルエーテル-n-ヘキサン

実施例54の化合物



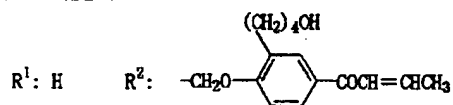
融点: 150-152℃

結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水-ジエチルエーテル

形態: 3塩酸塩

実施例55の化合物



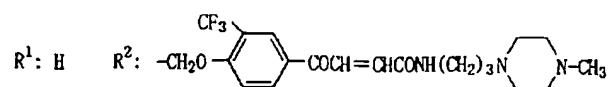
融点: 159.7-161.5℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: 酢酸エチル

形態: 遊離

実施例56の化合物



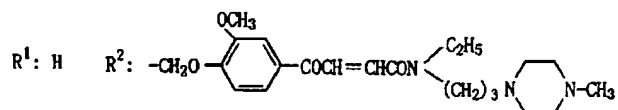
融点: 218-221℃

結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水

形態: 2塩酸塩

実施例57の化合物



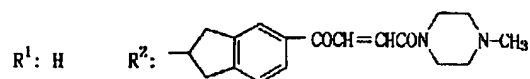
融点: 153.5-157℃

結晶形: 黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水

形態: 2塩酸塩

実施例58の化合物



融点: 165-170℃

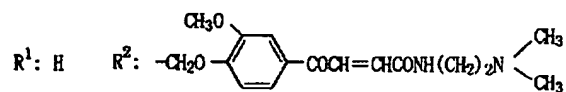
結晶形: 黄色粉末状

NMR (5)

再結晶溶媒: エタノール-水

形態: メタンスルホン酸塩

実施例59の化合物



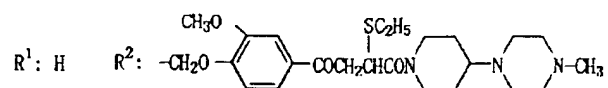
融点: 158-160℃

結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン

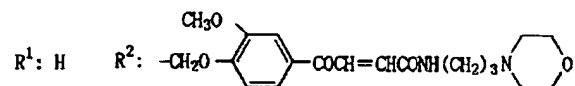
形態: 遊離

実施例60の化合物



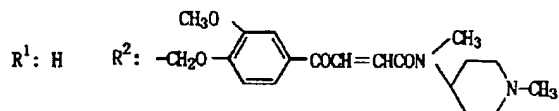
結晶形：白色粉末状 NMR (6) 形態：2メタンスルホン酸塩
再結晶溶媒：エタノール-ジエチルエーテル

実施例61の化合物



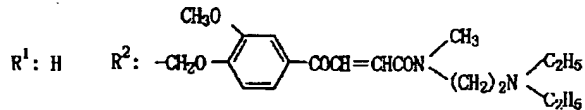
融点：147-152℃ 結晶形：淡黄色粉末状 NMR (7)
再結晶溶媒：エタノール-ジクロロメタン 形態：遊離

実施例62の化合物



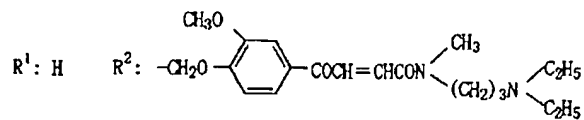
融点：178-181.5℃ 結晶形：淡黄色粉末状
再結晶溶媒：エタノール-ジクロロメタン 形態：遊離

実施例63の化合物



融点：146-147.5℃ 結晶形：黄色粉末状
再結晶溶媒：エタノール-ジエチルエーテル 形態：遊離

実施例64の化合物



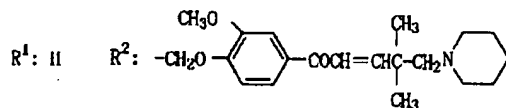
融点: 111.5-113.2℃

結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル

形態: 遊離

実施例65の化合物



融点: 135-145℃ (分解)

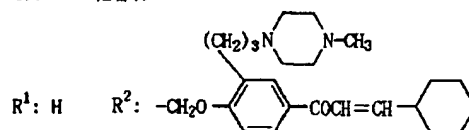
結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: ジエチルエーテル

形態: 遊離

NMR (8)

実施例66の化合物



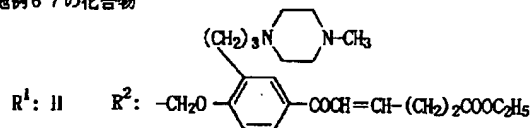
結晶形: 白色粉末状

NMR (9)

再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル

形態: 2塩酸塩

実施例67の化合物



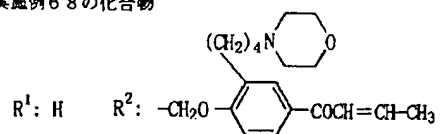
融点: 190.5-191℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水

形態: 2メタンスルホン酸塩

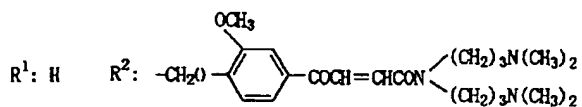
実施例68の化合物



結晶形：白色粉末状 形態：メタンスルホン酸塩

再結晶溶媒：エタノール-ジエチルエーテル NMR (1.0)

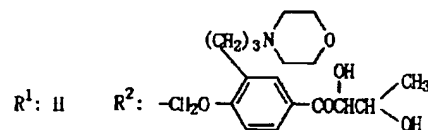
実施例69の化合物



融点：169-171℃ 結晶形：淡黄色粉末状

再結晶溶媒：ジクロロメタン-エタノール 形態：遊離

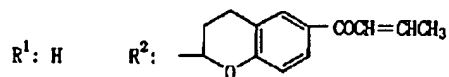
実施例70の化合物



融点：206-208℃ (分解) 形態：メタンスルホン酸塩

再結晶溶媒：エタノール-水-ジエチルエーテル 結晶形：灰色粉末状

実施例71の化合物



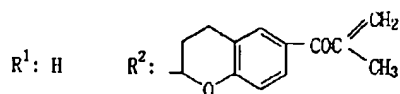
融点：89-90℃ 結晶形：無色針状

再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン 形態：遊離

【0607】

【表19】

実施例72の化合物



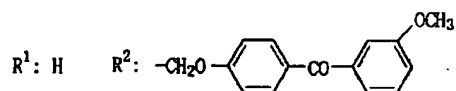
融点: 118-120℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン

形態: 遊離

実施例73の化合物



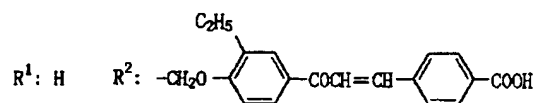
融点: 157-158℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール

形態: 遊離

実施例74の化合物



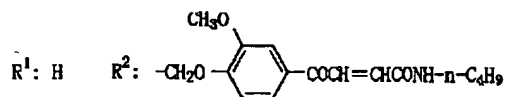
融点: 282-284℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: クロロホルム-ジメチルホルムアミド

形態: 遊離

実施例75の化合物



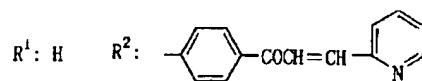
融点: 221.5-223℃

結晶形: 白色針状

再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル

形態: 遊離

実施例76の化合物



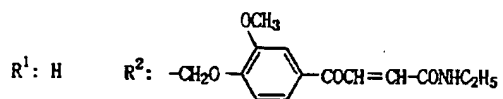
融点: 220.5-221°C (分解)

結晶形: 黄色粉末状

再結晶溶媒: 水

形態: 遊離

実施例77の化合物



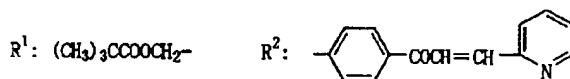
融点: 222.5-223°C (分解)

結晶形: 淡褐色粉末状

再結晶溶媒: エタノール

形態: 遊離

実施例78の化合物



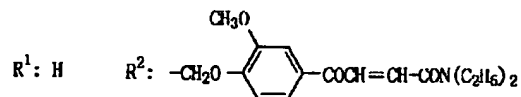
融点: 197°C

結晶形: 黄色針状

再結晶溶媒: エタノール

形態: 遊離

実施例79の化合物

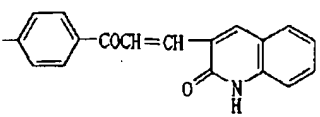
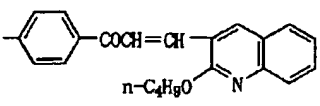
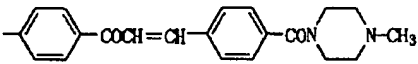
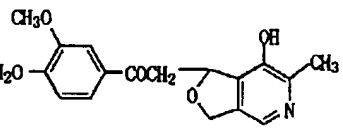


融点: 158.5-161°C

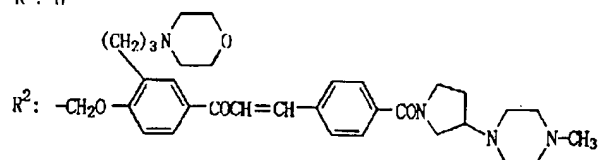
結晶形: 淡褐色粉末状

形態: 遊離

再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン-ジエチルエーテル

実施例80の化合物	
$R^1: H$	$R^2: $ 
融点: 300℃以上	結晶形: 黄色粉末状
再結晶溶媒: ジメチルホルムアミド	形態: 遊離
実施例81の化合物	
$R^1: H$	$R^2: $ 
融点: 204-204.5℃	結晶形: 黄色粉末状
再結晶溶媒: 酢酸エチル	形態: 遊離
実施例82の化合物	
$R^1: H$	$R^2: $ 
融点: 269.5-274℃ (分解)	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: エタノール	形態: 遊離
実施例83の化合物	
$R^1: H$	$R^2: $ 
融点: 168℃ (分解)	結晶形: 黄色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-水	形態: 遊離

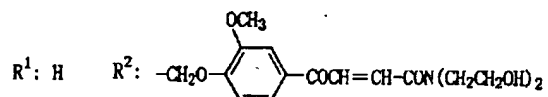
実施例84の化合物

 $R^1: H$ 

融点: 128-142℃ 結晶形: 白色粉末状 NMR (11)

再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル 形態: 3メタンスルホン酸塩

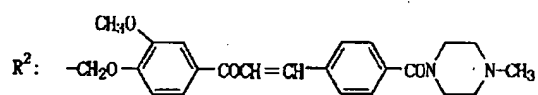
実施例85の化合物

 $R^1: H$ 

融点: 158-158℃ 結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン 形態: 遊離

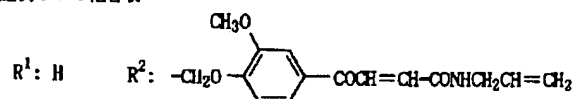
実施例86の化合物

 $R^1: H$ 

融点: 178-180℃ 結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: ジクロロメタン-エタノール 形態: 遊離

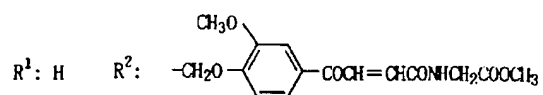
実施例87の化合物

 $R^1: H$ 

融点: 218-219.4℃ 結晶形: 白色針状

再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン 形態: 遊離

実施例88の化合物

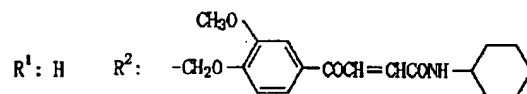


融点: 180-183℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: ジクロロメタン-メタノール 形態: 遊離

実施例89の化合物

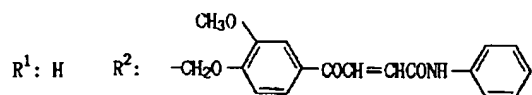


融点: 270.8-271.6℃

結晶形: 白色針状

再結晶溶媒: ジクロロメタン-メタノール 形態: 遊離

実施例90の化合物

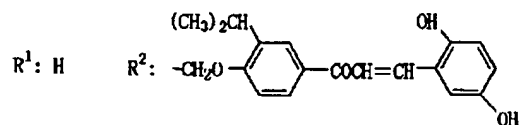


融点: 250-252.5℃

結晶形: 黄色粉末状

再結晶溶媒: ジクロロメタン-メタノール 形態: 遊離

実施例91の化合物

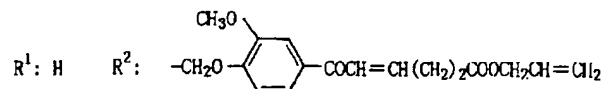


融点: 209-214℃

結晶形: 黄色プリズム状

再結晶溶媒: クロロホルム 形態: 遊離 NMR (12)

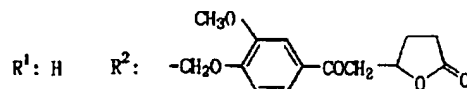
実施例92の化合物



融点: 128-129℃ 結晶形: 淡黄色粉末状 形態: 遊離

再結晶溶媒: エタノール ジエチルエーテル-ジクロロメタン

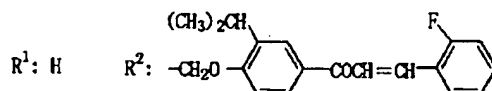
実施例93の化合物



融点: 152.5-153.5℃ 結晶形: 褐色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン 形態: 遊離

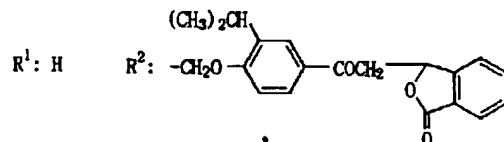
実施例94の化合物



融点: 176-177.3℃ 結晶形: 白色粉末状

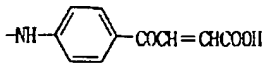
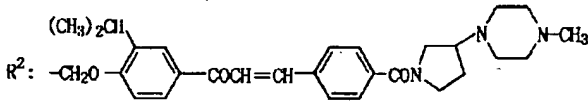
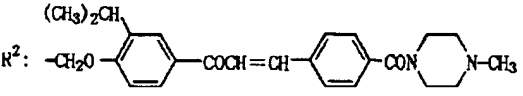
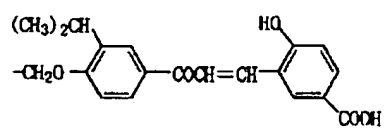
再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン 形態: 遊離

実施例95の化合物

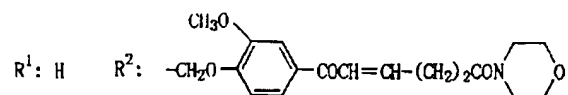


融点: 218-219℃ 結晶形: 白色針状

再結晶溶媒: クロロホルム 形態: 遊離

実施例96の化合物	
R^1 : H	R^2 : 
融点: 195-205℃ (分解)	結晶形: 白色粉末状 NMR (13)
再結晶溶媒: ジメチルホルムアミド-エタノール	形態: 遊離
実施例97の化合物	
R^1 : H	R^2 : 
融点: 176-179℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: エタノール	形態: 遊離
実施例98の化合物	
R^1 : H	R^2 : 
融点: 228-235℃	結晶形: 淡黄色粉末状 NMR (28)
再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル	形態: 塩酸塩
実施例99の化合物	
R^1 : H	R^2 : 
融点: 242-244℃	結晶形: 黄色粉末状
再結晶溶媒: クロロホルム	形態: 遊離

実施例100の化合物



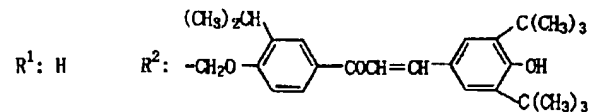
融点: 104-107℃

結晶形: 黄色粉末状

再結晶溶媒: ジクロロメタン-エタノール

形態: 遊離

実施例101の化合物



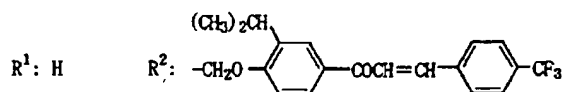
融点: 180.5-183℃

結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル

形態: 遊離

実施例102の化合物



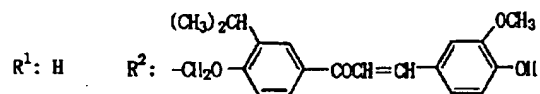
融点: 171-174℃

結晶形: 淡黄色針状

再結晶溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル

形態: 遊離

実施例103の化合物

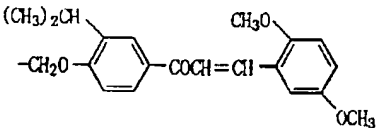
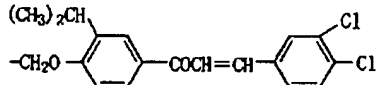
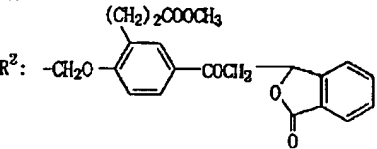
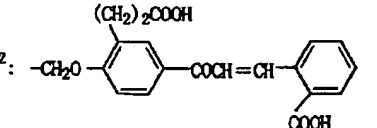


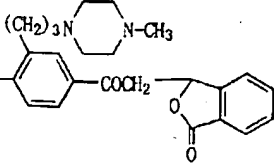
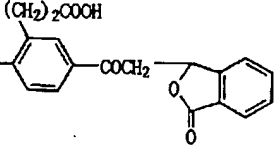
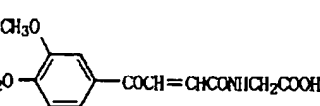
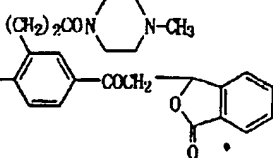
融点: 195-198℃

結晶形: 黄色針状

再結晶溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル

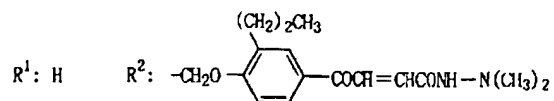
形態: 遊離

実施例104の化合物	
$R^1: H$	$R^2: \text{---CH}_2\text{O---}$ 
融点: 173.2-174℃	結晶形: 淡黄色針状
再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン	形態: 遊離
実施例105の化合物	
$R^1: H$	$R^2: \text{---CH}_2\text{O---}$ 
融点: 198.5-199.2℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: クロロホルム-ジクロロメタン	形態: 遊離
実施例106の化合物	
$R^1: H$	$R^2: \text{---CH}_2\text{O---}$ 
融点: 204-204.2℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: クロロホルム-エタノール-ジエチルエーテル-n-ヘキサン	形態: 遊離
実施例107の化合物	
$R^1: H$	$R^2: \text{---CH}_2\text{O---}$ 
融点: 165-166℃	結晶形: 淡黄色粉末状
再結晶溶媒: テトラヒドロフラン-水	形態: 遊離

実施例108の化合物	$R^1: H \quad R^2: -CH_2O-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCH}_2-\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_2$ 
融点: 172-176℃ 結晶形: 白色粉末状 形態: 3塩酸塩 再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン-ジエチルエーテル	
実施例109の化合物	$R^1: H \quad R^2: -CH_2O-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCH}_2-\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_2$ 
融点: 232.4-234.2℃ 結晶形: 白色粉末状 再結晶溶媒: ジメチルホルムアミド-ジクロロメタン 形態: 遊離	
実施例110の化合物	$R^1: H \quad R^2: -CH_2O-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3\text{O})-\text{COCH}=\text{CHCONHCH}_2\text{COOH}$ 
融点: 230℃以上 (分解) 結晶形: 白色粉末状 NMR (29) 再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン 形態: 遊離	
実施例111の化合物	$R^1: H \quad R^2: -CH_2O-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCH}_2-\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_2$ 
融点: 160-165℃ 結晶形: 白色粉末状 NMR (30) 再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン-水 形態: 塩酸塩	

実施例112の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3\text{O})-\text{COCH}=\text{CHCO}-\text{C}_6\text{H}_5$
融点: 130℃以下	結晶形: 黄色粉末状 形態: 遊離
再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン	NMR (14)
実施例113の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3-\text{COCH}=\text{CHCONH}-\text{OH}$
融点: 185-191℃ (分解)	結晶形: 黄色粉末状 形態: 遊離
再結晶溶媒: ジメチルホルムアミド-エタノール	NMR (35)
実施例114の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3-\text{COCH}=\text{CHCON}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$
融点: 204-205℃	結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離
再結晶溶媒: エタノール	
実施例115の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-\text{COCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
融点: 130-132℃	結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離
再結晶溶媒: エタノール	

実施例116の化合物



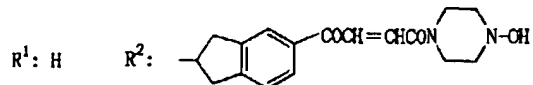
融点: 244-247℃ (分解)

結晶形: 淡褐色粉末状

再結晶溶媒: 酢酸エチル

形態: 遊離

実施例117の化合物



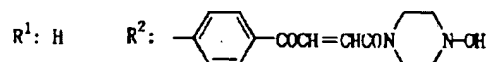
融点: 164-166℃ (分解)

結晶形: 褐色粉末状

形態: 遊離

再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン-ジエチルエーテル

実施例118の化合物



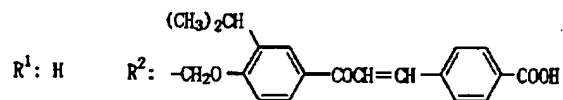
融点: 209.5-211℃ (分解)

結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン

形態: 遊離

実施例119の化合物

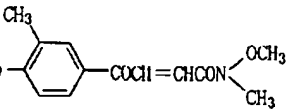
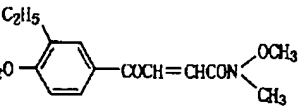
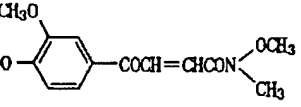
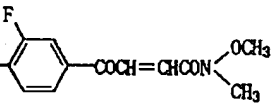


融点: 278-280℃

結晶形: 淡褐色粉末状

再結晶溶媒: クロロホルム-ジメチルホルムアミド

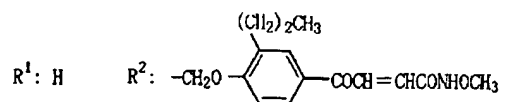
形態: 遊離

実施例120の化合物	
$R^1: H$ $R^2: -CH_2O-$ 	
融点: 218-221℃	結晶形: 淡黄色粉末状
再結晶溶媒: 酢酸エチル	形態: 遊離
実施例121の化合物	
$R^1: H$ $R^2: -CH_2O-$ 	
融点: 195-196℃	結晶形: 淡黄色粉末状
再結晶溶媒: 酢酸エチル	形態: 遊離
実施例122の化合物	
$R^1: H$ $R^2: -CH_2O-$ 	
融点: 200-202℃	結晶形: 淡黄色粉末状
再結晶溶媒: 酢酸エチル	形態: 遊離
実施例123の化合物	
$R^1: H$ $R^2: -CH_2O-$ 	
融点: 176-178℃	結晶形: 淡黄色粉末状
再結晶溶媒: 酢酸エチル	形態: 遊離

【0620】

【表32】

実施例124の化合物



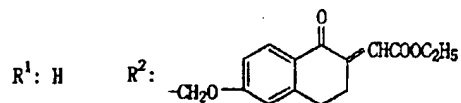
融点: 195-198℃

結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: 酢酸エチル

形態: 遊離

実施例125の化合物



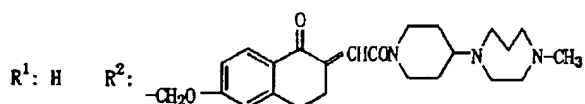
融点: 209-211.5℃

結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール

形態: 遊離

実施例126の化合物



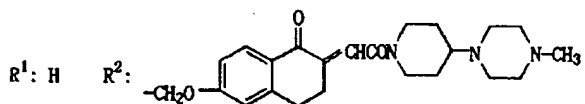
融点: 190℃以下 (分解)

結晶形: 白色粉末状 NMR (16)

再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル

形態: 2塩酸塩

実施例127の化合物



融点: 222-225.5℃ (分解)

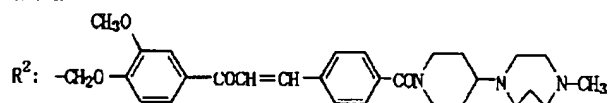
結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水

形態: 2塩酸塩

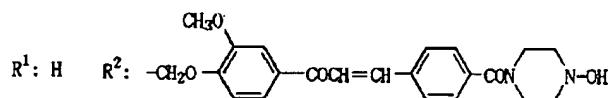
$$R^1: \text{H} \quad R^2: \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{COCH}=\text{CHCON} \text{---} \text{C}_4\text{H}_8 \text{---} \text{N} \text{---} \text{C}_3\text{H}_6 \text{---} \text{N-CH}_3$$

再結晶溶媒：エタノール-水-ジエチルエーテル 形態：2塩酸塩

$$R^1: H$$


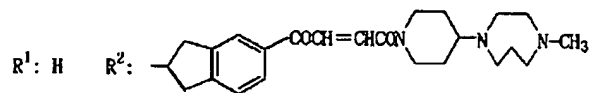
结晶形：淡黄色粉末状

形態：2塩成塩

$$R^1: H$$


结晶形：白色粉末状

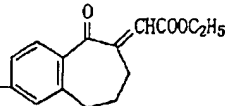
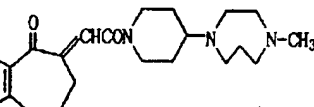
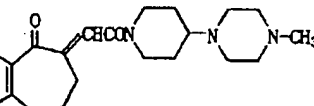
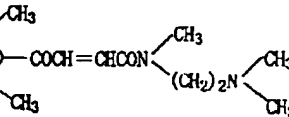
形態：遊離

$$R^1: H$$


结晶形：白色粉末状

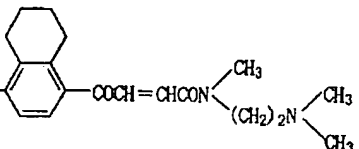
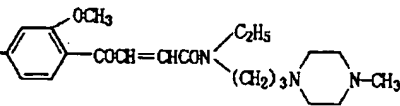
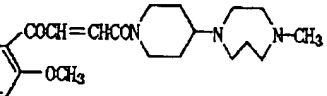
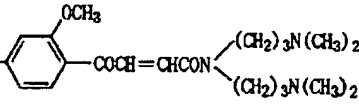
NMR (17)

形態：2塩酸塩

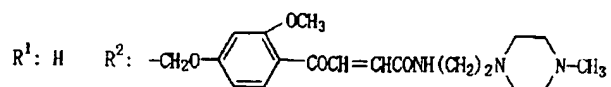
実施例132の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
融点: 151-152℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: ジイソプロピルエーテル	形態: 遊離
実施例133の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
融点: 196-199℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-水-ジエチルエーテル	形態: 2塩酸塩
実施例134の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
融点: 208-214℃	結晶形: 白色粉末状 NMR (18)
再結晶溶媒: エタノール-水-ジエチルエーテル	形態: 2塩酸塩
実施例135の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2-$ 
融点: 148-149℃	結晶形: 黄色粉末状
再結晶溶媒: エタノール	形態: 塩酸塩

【0623】

【表35】

実施例136の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
融点: 241-244℃ (分解)	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-水	形態: 塩酸塩
実施例137の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
融点: 149-154℃	結晶形: 淡黄色粉末状 形態: 2塩酸塩
再結晶溶媒: エタノール-水-ジエチルエーテル-イソプロピルアルコール	
実施例138の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -$ 
融点: 182.5-190℃	結晶形: 淡褐色粉末状 NMR (20)
再結晶溶媒: エタノール-水	形態: 2塩酸塩
実施例139の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
融点: 130.5-132.8℃	結晶形: 淡黄色粉末状 形態: 2塩酸塩
再結晶溶媒: イソプロピルアルコール-水-ジエチルエーテル	

実施例140の化合物



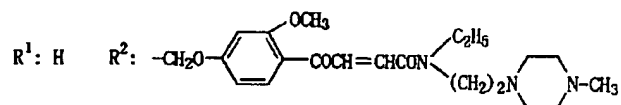
融点: 189-192℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル-水

形態: 2塩酸塩

実施例141の化合物



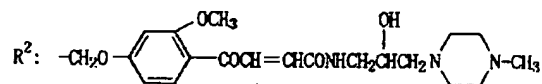
融点: 148.3-151.2℃

結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル

形態: 2塩酸塩

実施例142の化合物

 $R^1: H$ 

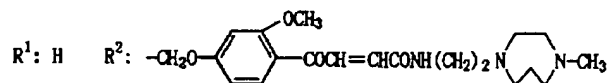
融点: 162-165℃

結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水-ジエチルエーテル

形態: 2塩酸塩

実施例143の化合物



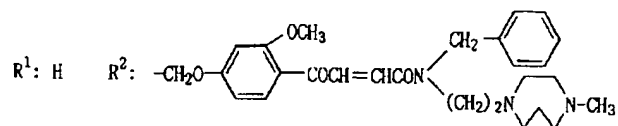
融点: 160-163℃

結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル

形態: 2塩酸塩

実施例144の化合物

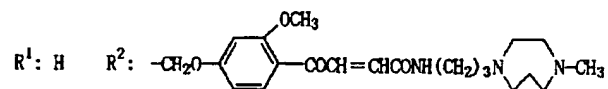


融点: 166.5-167.7℃

結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル 形態: 2塩酸塩

実施例145の化合物



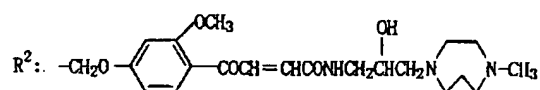
融点: 130.6-134℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: イソプロピルアルコール-水

形態: 2塩酸塩

実施例146の化合物

 $R^1: H$ 

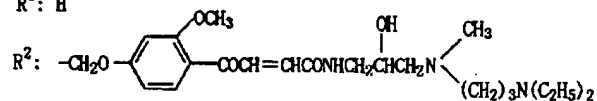
融点: 134-136.2℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: イソプロピルアルコール-水

形態: 2塩酸塩

実施例147の化合物

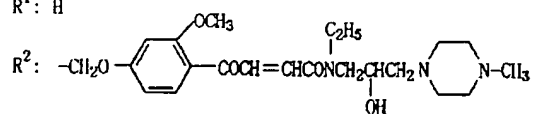
 $R^1: H$ 

融点: 110-112.5℃

結晶形: 白色粉末状

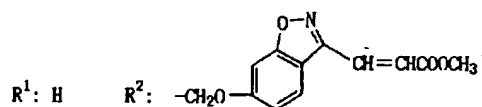
再結晶溶媒: イソプロピルアルコール-水

形態: 2塩酸塩

$$R^1: H$$


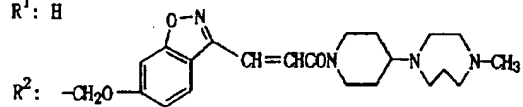
結晶形：白色粉末狀

形態：2 萘酸塩

$$R^1: H$$


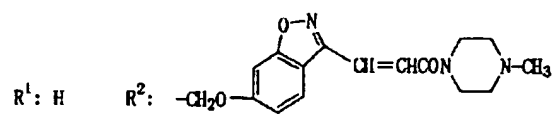
結晶形：白色粉末状

形態：遊離

$$R^1: H$$


結晶形：白色粉末状

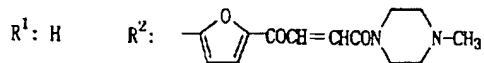
形態：2 塩酸塩

$$R^L: H$$


結晶形：白色粉末状

形態：メタンスルホン酸塩

実施例152の化合物



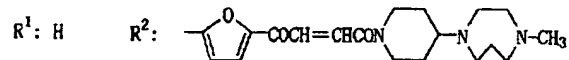
融点: 251-253℃

結晶形: 黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水

形態: メタンスルホン酸塩

実施例153の化合物



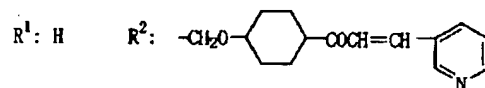
融点: 193℃以上 (分解)

結晶形: 黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水

形態: 2塩酸塩 NMR (21)

実施例154の化合物



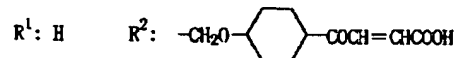
融点: 185.5-186.5℃ (分解)

結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: ジエチルエーテル

形態: 遊離

実施例155の化合物

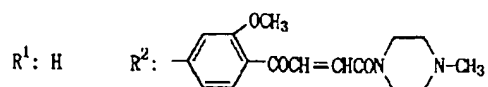


融点: 232-234℃

結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

実施例156の化合物

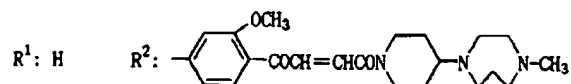


融点: 255.5-257℃

結晶形: 褐色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル-水 形態: メタンスルホン酸塩

実施例157の化合物

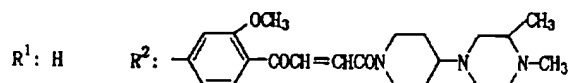


融点: 184-186℃

結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル-水 形態: 2塩酸塩

実施例158の化合物

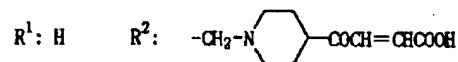


融点: 188.5-188℃

結晶形: 黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル-水 形態: 2塩酸塩

実施例159の化合物



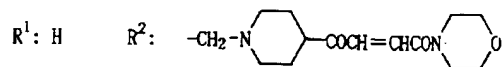
融点: 170-173℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: 酢酸エチル

形態: 遊離

実施例160の化合物



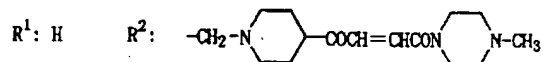
融点: 209-211℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: ジエチルエーテル

形態: 遊離

実施例161の化合物



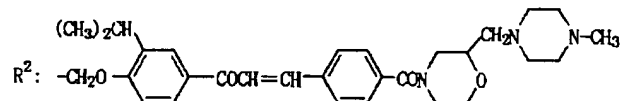
融点: 103.5-106℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: ジクロロメタン-ジエチルエーテル

形態: 遊離

実施例162の化合物

 $R^1: H$ 

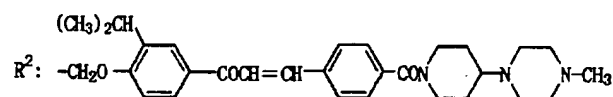
融点: 168.8-172.2℃

結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン-水

形態: 3塩酸塩

実施例163の化合物

 $R^1: H$ 

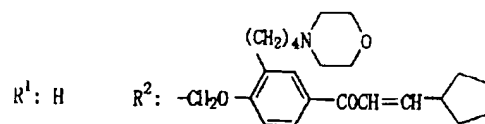
融点: 185-187℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン-水

形態: 2塩酸塩

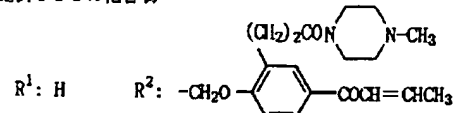
実施例164の化合物



融点: 198-204℃ (分解) 結晶形: 白色粉末状 NMR (22)

再結晶溶媒: エタノール-水 形態: メタンスルホン酸塩

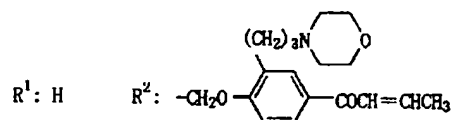
実施例165の化合物



融点: 122.2-125℃ 結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水-ジエチルエーテル 形態: メタンスルホン酸塩

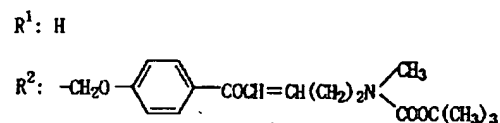
実施例166の化合物



結晶形: 白色粉末状 NMR (23)

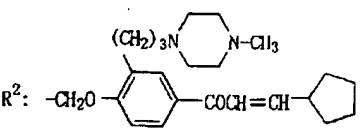
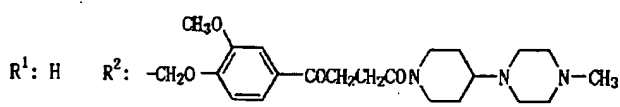
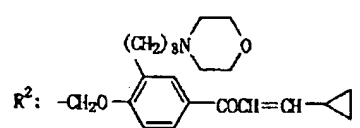
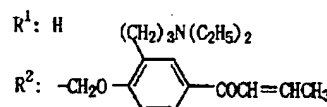
再結晶溶媒: エタノール-水 形態: メタンスルホン酸塩

実施例167の化合物

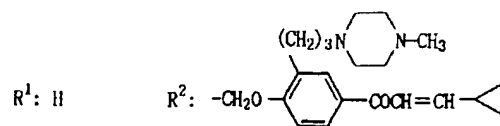


融点: 156-158℃ 結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン 形態: 遊離

実施例168の化合物	
$R^1: H$	
結晶形：淡黄色不定形 形態：遊離	
NMR (36)	
実施例169の化合物	
$R^1: H$	
融点：142-146℃ 再結晶溶媒：ジクロロメタン-ジエチルエーテル 形態：遊離	
結晶形：白色粉末状	
実施例170の化合物	
$R^1: H$	
融点：206.5-208℃ 再結晶溶媒：エタノール-水 形態：メタンスルホン酸塩	
結晶形：白色粉末状	
実施例171の化合物	
$R^1: H$	
融点：99-101℃ 再結晶溶媒：イソプロピルアルコール 形態：塩酸塩	
結晶形：白色粉末状	

実施例172の化合物

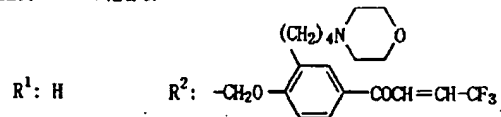


融点: 170-172℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水-ジエチルエーテル 形態: 2メタンスルホン酸塩

実施例173の化合物



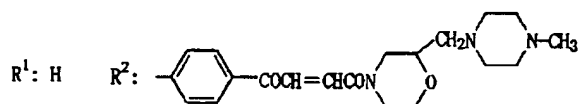
融点: 110-113℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水

形態: メタンスルホン酸塩

実施例174の化合物



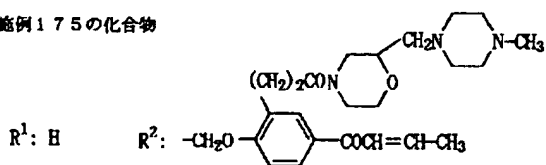
融点: 192-195℃ (分解)

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水

形態: 2塩酸塩

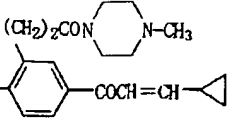
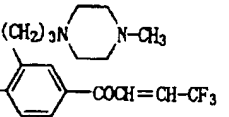
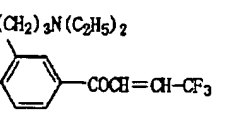
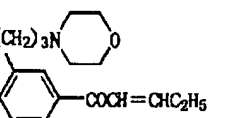
実施例175の化合物

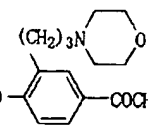
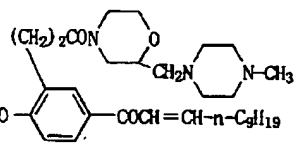
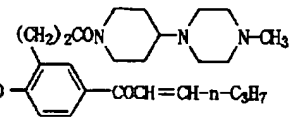
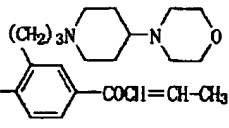


融点: 148-149℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水-ジエチルエーテル 形態: 2メタンスルホン酸塩

実施例176の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
融点: 143.5 - 145℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-水-ジエチルエーテル	形態: メタンスルホン酸塩
実施例177の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
融点: 239 - 242℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-水-ジエチルエーテル	形態: 2 メタンスルホン酸塩
実施例178の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
融点: 190 - 191℃	結晶形: 白色粉末状 形態: メタンスルホン酸塩
再結晶溶媒: ジエチルエーテル-エタノール-イソプロピルアルコール-水	
実施例179の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
融点: 198 - 199℃	結晶形: 白色粉末状 形態: メタンスルホン酸塩
再結晶溶媒: ジエチルエーテル-イソプロピルアルコール-エタノール-水	

実施例180の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
融点: 202-204℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル-水	形態: 遊離
実施例181の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
融点: 143-146℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル	形態: 2塩酸塩
実施例182の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
融点: 174.2-175.5℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル	形態: 遊離
実施例183の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-$ 
結晶形: 無色不定形	NMR (24)
形態: メタンスルホン酸塩	

【0635】

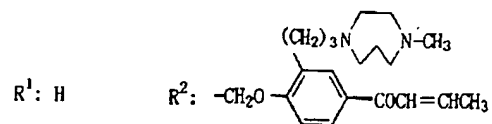
【表47】

実施例184の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCH}=\text{CH}-\text{CH}_3$
融点: 187.5-188℃	結晶形: 白色粉末状
形態: 2メタンスルホン酸塩	
再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン-ジエチルエーテル	
実施例185の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCH}=\text{CH}-\text{CH}_3$
融点: 216.2-218.5℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: ジクロロメタン-メタノール	形態: 遊離
実施例186の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCH}=\text{CH}-\text{CH}_3$
融点: 146.5-149.5℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル	形態: 遊離
実施例187の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCH}=\text{CH}-\text{CH}_3$
融点: 199-202℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-水	形態: 3塩酸塩

【0636】

【表48】

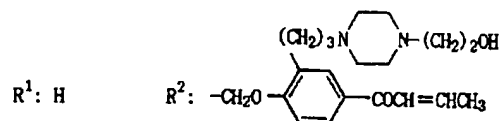
実施例188の化合物



融点: 195-197℃ 結晶形: 白色粉末状 形態: 2メタンスルホン酸塩

再結晶溶媒: ジエチルエーテル-水-エタノール-イソプロピルアルコール

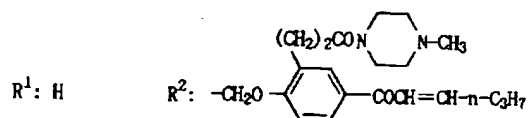
実施例189の化合物



融点: 105.5-112℃ (分解) 結晶形: 黄色不定形 NMR (25)

再結晶溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル 形態: 灰化水素酸塩

実施例190の化合物



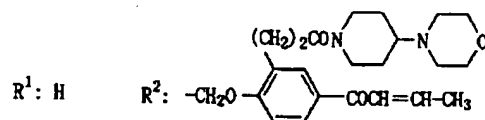
融点: 169-169.4℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール

形態: 遊離

実施例191の化合物



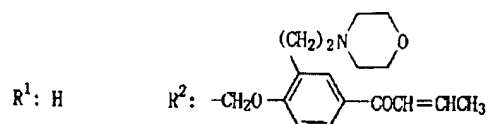
融点: 207℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン

形態: 遊離

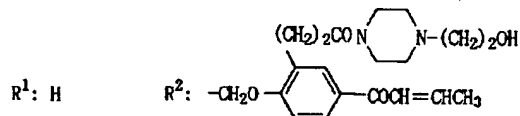
実施例192の化合物



融点: 151-152℃ 結晶形: 白色粉末状 形態: メタンスルホン酸塩

再結晶溶媒: エタノール-水-イソプロピルアルコール

実施例193の化合物



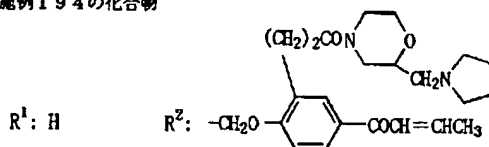
融点: 179-181℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル

形態: 遊離

実施例194の化合物



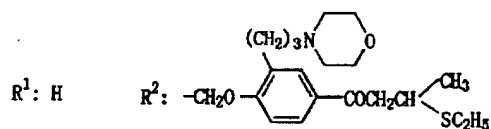
融点: 207.5-210℃

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水

形態: 遊離

実施例195の化合物



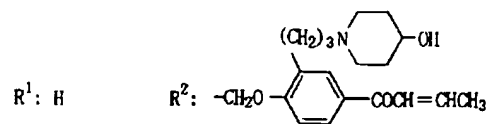
融点: 201.5-202.5℃ (分解)

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール-水

形態: 塩酸塩

実施例196の化合物



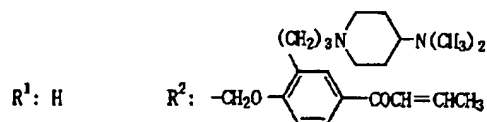
結晶形：白色粉末状

NMR (26)

再結晶溶媒：エタノール-ジエチルエーテル

形態：メタンスルホン酸塩

実施例197の化合物

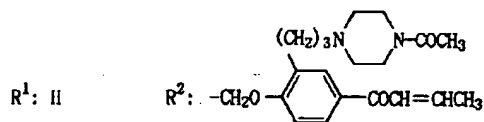


結晶形：淡黄色不定形

形態：遊離

NMR (27)

実施例198の化合物



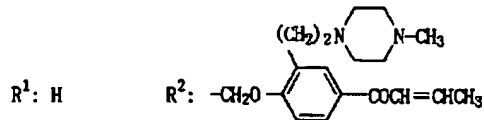
融点：158-159℃

結晶形：白色粉末状

再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

形態：遊離

実施例199の化合物



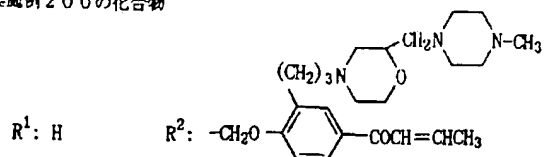
融点：134-137℃

結晶形：白色粉末状

形態：2メタンスルホン酸塩

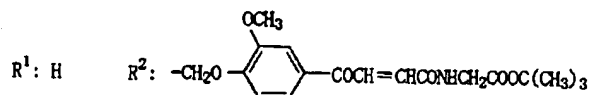
再結晶溶媒：エタノール-水-イソプロピルアルコール

実施例200の化合物



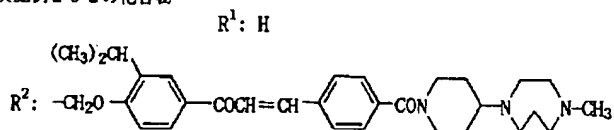
融点: 179-183℃ 結晶形: 白色粉末状 形態: 3塩酸塩
再結晶溶媒: エタノール-水-イソプロピルアルコール-ジエチルエーテル

実施例201の化合物



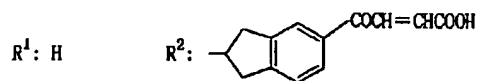
融点: 210-211.5℃ 結晶形: 淡褐色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン 形態: 遊離

実施例202の化合物

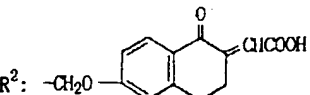
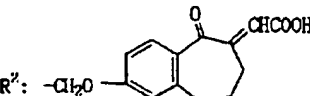
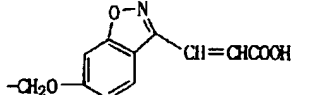
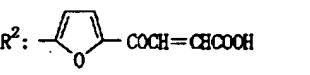


融点: 187-190℃ 結晶形: 白色粉末状 形態: 2塩酸塩
再結晶溶媒: エタノール-ジクロロメタン-ジエチルエーテル

実施例203の化合物



結晶形: 褐色粉末状 形態: 遊離 NMR (31)

実施例204の化合物		
R^1 : H	R^2 : 	
結晶形: 白色粉末状	形態: 遊離	NMR (32)
実施例205の化合物		
R^1 : H	R^2 : 	
結晶形: 淡黄色粉末状	形態: 遊離	NMR (33)
実施例206の化合物		
R^1 : H	R^2 : 	
結晶形: 橙色油状	形態: 遊離	NMR (34)
実施例207の化合物		
R^1 : H	R^2 : 	
融点: 267℃ (分解)	結晶形: 黄色粉末状	
再結晶溶媒: クロロホルム-ジメチルホルムアミド	形態: 遊離	

【0641】上記で得られる本発明化合物のNMRスペクトルデータは以下の通りである。

【0642】1) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.2-1.4 (9H, m)、2.45-4.35 (17H, m)、4.96 (2H, s)、6.88 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、7.25-7.55 (2H, m)、7.75-7.95 (4H, m)、12.00 (1H, br)。

【0643】2) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)、2.75 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$)、4.33 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$)、4.43 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$)、5.14 (2H, s)、6.69 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$)、6.89 (1H, s)、7.06 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、7.21-7.38 (2H, m)、7.38-7.53 (1H, m)、7.71 (1H, s)、7.78 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)、7.85-8.08 (4H, m)、12.72 (1H, brs)。

【0644】3) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.4-2.1 (4H, m)、2.6-3.05 (5H, m)、4.4 (1H, br)、6.91 (1H, d, $J=6\text{Hz}$, $J=15.5\text{Hz}$)、7.25 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$)、7.2-7.55 (2H, m)、7.78 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)、8.02 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)、8.16 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、8.29 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。このNMRスペクトルは形態が遊離の化合物のNMRデータである。

【0645】4) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.1-1.35 (1H, m)、1.55-2.1 (5H, m)、2.32 (3H, s)、2.45-2.7 (1H, m)、2.75-3.0 (2H, m)、6.82 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$)、6.98 (1H, dd, $J=6.5\text{Hz}$, $J=15.5\text{Hz}$)、7.3-7.5 (3H, m)、7.8-7.9 (1H, m)、7.96 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、8.08 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。このNMRスペクトルは形

態が遊離の化合物のNMRデータである。

【0646】5) ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.29 (3H, s)、2.82 (3H, s)、2.9-3.8 (11H, m)、4.2-4.7 (2H, m)、7.25-7.55 (4H, m)、7.7-8.05 (5H, m)、9.69 (1H, br)、12.57 (1H, s)。

【0647】6) ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.1-4.6 (28H, m)、2.39 (6H, s)、2.90 (3H, s)、5.05 (2H, s)、7.02 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)、7.25-7.5 (3H, m)、7.66 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$ z)、7.77 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)、7.99 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$)。

【0648】7) ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.70-1.90 (2H, m)、2.38-2.64 (6H, m)、3.52 (2H, q, $J=5.9\text{Hz}$ z)、3.74 (4H, t, $J=4.7\text{Hz}$)、4.06 (3H, s)、4.86 (2H, s)、6.90 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$)、7.03 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)、7.30-7.51 (2H, m)、7.64-7.87 (5H, m)、7.96 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$)、10.31 (1H, br)。

【0649】8) ^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.11 (6H, s)、1.25-1.6 (6H, m)、2.26 (2H, s)、2.3-2.5 (4H, m)、4.06 (3H, s)、4.85 (2H, s)、6.76 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$)、7.02 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)、7.10 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$)、7.25-7.65 (4H, m)、7.8-7.9 (2H, m)、10.40 (1H, br)。

【0650】9) ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.00-1.50 (5H, m)、1.50-1.90 (5H, m)、1.90-2.40 (2H, m)、2.64-3.00 (5H, m)、3.00-4.04 (10H, m)、5.13 (3H, s)、6.85 (1H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, $J=14.9\text{Hz}$)、6.96-7.20 (2H, m)、7.31 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$)、7.44 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$ z)、7.77 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$)、7.86-8.12 (3H, m)、11.80 (2H, br)、12.79 (1H, br)。

【0651】10) ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.6-1.8 (4H, m)、1.95 (3H, d, $J=6\text{Hz}$)、2.31 (3H, s)、2.65-2.9 (2H, m)、2.9-3.3 (4H, m)、3.35-3.5 (2H, m)、3.5-3.75 (2H, m)、3.9-4.05 (2H, m)、5.10 (2H, s)、6.93 (1H, dd, $J=15\text{Hz}$,

$J=7.5\text{Hz}$)、7.02 (1H, d, $J=8\text{Hz}$ z)、7.17 (1H, d, $J=15\text{Hz}$)、7.25-7.5 (2H, m)、7.7-8.1 (4H, m)、9.48 (1H, br)、12.70 (1H, br)。

【0652】11) ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.9-2.5 (6H, m)、2.39 (9H, s)、2.7-4.1 (26H, m)、5.16 (2H, s)、7.10 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、7.25-7.55 (2H, m)、7.60 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)、7.65-8.2 (8H, m)、9.64 (3H, br)、12.69 (1H, br)。

【0653】12) ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.29 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$)、3.35-3.55 (1H, m)、5.14 (2H, s)、6.70-6.84 (2H, m)、7.02 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、7.18-7.28 (1H, m)、7.28-7.41 (1H, m)、7.41-7.58 (1H, m)、7.68-7.88 (2H, m)、7.90-8.09 (4H, m)、8.91 (1H, s)、9.55 (1H, s)、12.65 (1H, brs)。

【0654】13) ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 6.67 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$)、7.2-7.5 (2H, m)、7.62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)、7.73 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)、7.89 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)、7.91 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$)、8.05 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)、9.81 (1H, br)、12.20 (1H, br)。

【0655】14) ^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm: 4.08 (3H, s)、4.87 (2H, s)、7.06 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)、7.3-8.15 (13H, m)。

【0656】15) ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.4-1.75 (2H, m)、1.9-2.35 (4H, m)、2.77 (3H, s)、2.5-4.2 (16H, m)、4.45-4.7 (1H, m)、5.06 (2H, s)、6.9-7.5 (5H, m)、7.77 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)、7.85-8.0 (2H, m)、11.1 (1H, br)、11.6 (1H, br)、11.9 (1H, br)。

【0657】16) ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.41-1.90 (2H, m)、1.93-2.40 (4H, m)、2.58-2.90 (4H, m)、2.90-4.00 (10H, m)、4.07-4.36 (1H, m)、4.43-4.72 (1H, m)、7.35 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$)、7.40-7.59 (2H, m)、7.70-7.90 (2H, m)、8.03 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$)、8.17 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、8.29 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、11.12-12.24

(2H, m)、12.73 (1H, br)。

【0658】17) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.4-1.7 (2H, m)、2.0-2.35 (4H, m)、2.5-3.9 (16H, m)、2.77 (3H, s)、4.1-4.3 (1H, m)、4.5-4.7 (1H, m)、7.2-7.5 (4H, m)、7.7-8.0 (5H, m)、11.1 (1H, br)、11.5 (1H, br)、11.9 (1H, br)、12.55 (1H, br)。

【0659】18) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.4-2.5 (10H, m)、2.6-4.0 (12H, m)、2.81 (3H, s)、4.45-4.6 (1H, m)、5.03 (2H, s)、6.9-7.05 (3H, m)、7.25-7.5 (2H, m)、7.66 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、7.76 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)、7.98 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)、12.6-13.0 (3H, br)。

【0660】19) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.38 (6H, d, $J=7\text{Hz}$)、1.6-1.85 (2H, m)、2.33 (3H, s)、2.35-2.75 (10H, m)、3.35-3.6 (3H, m)、4.88 (2H, s)、6.93 (1H, d, $J=15\text{Hz}$)、6.94 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)、7.3-7.55 (2H, m)、7.8-8.1 (6H, m)。このNMRスペクトルは形態が遊離の化合物のNMRデータである。

【0661】20) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.48-1.92 (2H, m)、2.01-2.40 (4H, m)、2.60-2.92 (1H, m)、2.80 (3H, s)、3.04-3.94 (10H, m)、4.00 (3H, s)、4.12-4.32 (1H, m)、4.50-4.72 (1H, m)、7.27-7.58 (5H, m)、7.71-7.86 (1H, m)、7.98-8.10 (1H, m)、8.32-8.50 (2H, m)、11.03-13.18 (3H, m)。

【0662】21) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.48-1.90 (2H, m)、2.07-2.42 (4H, m)、2.65-2.90 (1H, m)、2.80 (3H, s)、3.04-3.99 (10H, m)、4.18-4.37 (1H, m)、4.58-4.73 (1H, m)、7.33-7.47 (1H, m)、7.47-7.58 (1H, m)、7.59 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$)、7.75-7.90 (4H, m)、8.02-8.12 (1H, m)、11.03-13.61 (3H, m)。

【0663】22) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.3-2.0 (12H, m)、2.32 (3H, s)、2.65-2.9 (3H, m)、2.95-

3.25 (4H, m)、3.25-3.5 (2H, m)、3.55-3.75 (2H, m)、3.9-4.1 (2H, m)、5.12 (2H, s)、6.89 (1H, dd, $J=15\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$)、7.02 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、7.10 (1H, d, $J=15\text{Hz}$)、7.25-7.5 (2H, m)、7.75-8.1 (4H, m)、9.51 (1H, br)、12.70 (1H, br)。

【0664】23) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.84-2.18 (5H, m)、2.31 (3H, s)、2.65-2.88 (2H, m)、2.88-3.82 (8H, m)、3.82-4.13 (2H, m)、5.11 (2H, s)、6.82-7.25 (3H, m)、7.25-7.56 (2H, m)、7.77 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)、7.79-8.08 (2H, m)、9.60 (1H, br)、12.73 (1H, br)。

【0665】24) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.49-2.27 (9H, m)、2.01 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$)、2.27-2.60 (2H, m)、2.47 (4H, t, $J=4.6\text{Hz}$)、2.85 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$)、2.95-3.16 (2H, m)、3.65 (4H, t, $J=4.6\text{Hz}$)、4.84 (2H, s)、6.79-7.21 (3H, m)、7.23-7.54 (2H, m)、7.72-7.97 (4H, m)。

【0666】25) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.00 (3H, d, $J=5.5\text{Hz}$)、2.05-2.3 (2H, m)、2.7-3.4 (14H, m)、3.7-3.9 (2H, m)、4.95 (2H, s)、6.8-7.15 (3H, m)、7.2-7.5 (2H, m)、7.7-7.9 (4H, m)。

【0667】26) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.95 (3H, d, $J=5.5\text{Hz}$)、1.5-2.1 (6H, m)、2.37 (3H, s)、2.65-4.0 (10H, m)、5.12 (2H, s)、6.85-7.2 (3H, m)、7.25-7.5 (2H, m)、7.7-8.0 (4H, m)、9.09 (1H, br)、12.70 (1H, br)。

【0668】27) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.43-2.39 (9H, m)、2.00 (3H, dd, $J=6.5\text{Hz}$, $J=1.1\text{Hz}$)、2.25 (6H, s)、2.47 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$)、2.85 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$)、2.94-3.13 (2H, m)、4.85 (2H, s)、6.78-7.23 (3H, m)、7.23-7.57 (2H, m)、7.68-7.96 (4H, m)。

【0669】28) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.26 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$)、2.75 (3H, brs)、2.93-3.21 (2H,

m)、3.21-4.70(7H, m)、5.15(2H, s)、7.02(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.35-7.38(1H, m)、7.38-7.62(3H, m)、7.66-7.72(2H, m)、7.91-8.19(6H, m)、11.34(1H, br s)、12.74(1H, brs)。

【0670】29) $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 3.92(3H, s)、3.93-4.01(2H, m)、5.10(2H, s)、7.03(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$)、7.06-7.18(1H, m)、7.30-7.40(1H, m)、7.40-7.55(1H, m)、7.55-7.63(1H, m)、7.70-7.80(2H, m)、7.81(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$)、8.00-8.07(1H, m)、8.88-9.00(1H, m)、12.21-12.98(2H, m)。

【0671】30) $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.65-3.11(7H, m)、2.73(3H, s)、3.23-3.54(4H, m)、3.62-3.78(2H, m)、3.92-4.27(1H, m)、4.27-4.61(1H, m)、5.13(2H, s)、6.04-6.18(1H, m)、6.96-7.09(1H, m)、7.26-7.39(1H, m)、7.39-7.51(1H, m)、7.55-7.68(1H, m)、7.68-7.94(6H, m)、7.94-8.03(1H, m)、10.74(1H, brs)、12.69(1H, brs)。

【0672】31) $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 3.15-3.8(5H, m)、6.66(1H, d, $J=15.5\text{Hz}$)、7.2-7.55(3H, m)、7.7-8.05(5H, m)、12.56(1H, br)、13.15(1H, br)。

【0673】32) $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.9-3.5(4H, m)、5.06(2H, s)、6.63(1H, s)、6.95-7.1(2

H, m)、7.25-7.5(2H, m)、7.76(1H, d, $J=7\text{Hz}$)、7.85-8.05(2H, m)、12.72(1H, br)。

【0674】33) $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.85-2.0(2H, m)、2.65-2.9(4H, m)、5.03(2H, s)、6.48(1H, s)、6.9-7.05(2H, m)、7.25-7.5(2H, m)、7.65-7.85(2H, m)、7.98(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)、12.78(2H, br)。

【0675】34) $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 5.10(2H, s)、6.99(1H, d, $J=16.5\text{Hz}$)、7.15-7.55(4H, m)、7.70(1H, d, $J=16.5\text{Hz}$)、7.76(1H, d, $J=9\text{Hz}$)、7.98(1H, d, $J=8\text{Hz}$)、8.14(1H, d, $J=9\text{Hz}$)。

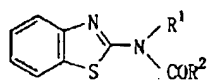
【0676】35) $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.93(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)、1.55-1.75(2H, m)、2.70(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$)、5.12(2H, s)、6.90(1H, d, $J=15.5\text{Hz}$)、7.05(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)、7.25-7.50(2H, m)、7.70-8.05(4H, m)、8.21(1H, d, $J=15.6\text{Hz}$)、12.66(1H, br)。

【0677】36) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.32-2.14(10H, m)、2.14-3.13(13H, m)、2.45(3H, s)、4.89(2H, s)、6.27-7.17(3H, m)、7.23-7.58(2H, m)、7.70-8.01(4H, m)。

【0678】適当な出発原料を用い、実施例4及び5と同様にして以下の化合物を得た。

【0679】

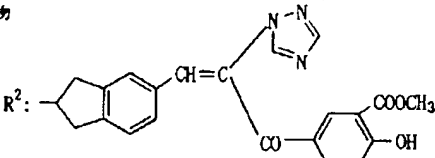
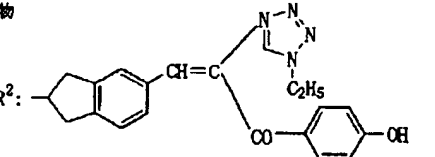
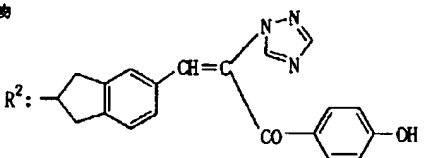
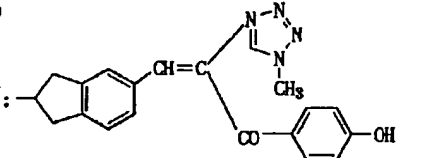
【表53】

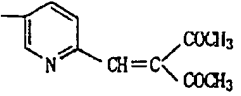
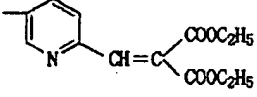
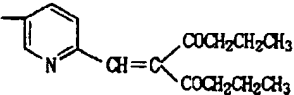
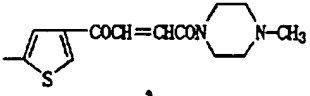


実施例208の化合物	
$R^1: H$	$R^2: $
結晶形：黄色不定形	
NMR (1)	形態：遊離
実施例209の化合物	
$R^1: H$	$R^2: $
融点：258-256.5℃ 結晶形：黄色粉末状	
再結晶溶媒：ジメチルホルムアミド-メタノール-水 形態：遊離	
実施例210の化合物	
$R^1: H$	$R^2: $
融点：178-179℃ 結晶形：黄色粉末状	
再結晶溶媒：エタノール 形態：遊離	

【0680】

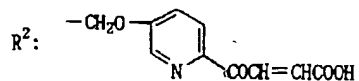
【表54】

実施例211の化合物	
R^1 : H	R^2 : 
融点: 130-133℃	結晶形: 黄色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-水	形態: 遊離
実施例212の化合物	
R^1 : H	R^2 : 
結晶形: 淡黄色不定形	
NMR (2)	
形態: 遊離	
実施例213の化合物	
R^1 : H	R^2 : 
融点: 140-142℃	結晶形: 黄色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-水	形態: 遊離
実施例214の化合物	
R^1 : H	R^2 : 
結晶形: 淡黄色不定形	
NMR (3)	
形態: 遊離	

実施例215の化合物	
$R^1: H$	$R^2: $ 
融点: 213.5-215℃	結晶形: 黄色粉末状
再結晶溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル	形態: 遊離
実施例216の化合物	
$R^1: H$	$R^2: $ 
融点: 159-160.2℃	結晶形: 淡褐色粉末状
再結晶溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル	形態: 遊離
実施例217の化合物	
$R^1: H$	$R^2: $ 
融点: 221.2-222.5℃	結晶形: 黄色粉末状
再結晶溶媒: 酢酸エチル	形態: 遊離
実施例218の化合物	
$R^1: H$	$R^2: $ 
結晶形: 淡黄色粉末状	NMR (4)
再結晶溶媒: エタノール-水	形態: メタンスルホン酸塩

実施例219の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCH}=\text{C} \begin{matrix} \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$
融点: 143-145.5℃	結晶形: 白色粉末状
再結晶溶媒: エタノール	形態: 遊離
実施例220の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)(\text{OCH}_3)-\text{COCH}=\text{C} \begin{matrix} \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$
結晶形: 黄色粉末状	NMR (5)
再結晶溶媒: ジイソプロピルエーテル	形態: 遊離
実施例221の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -CH_2O-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-\text{COCH}=\text{C} \begin{matrix} \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$
融点: 116-119℃	結晶形: 黄色粉末状
再結晶溶媒: ジイソプロピルエーテル-エタノール	形態: 遊離
実施例222の化合物	
$R^1: H$	$R^2: -\text{C}_4\text{H}_3\text{S}-\text{COCH}=\text{CHCOOH}$
結晶形: 淡黄色粉末状	NMR (6)
	形態: 遊離

実施例223の化合物

 $R^1: H$ 

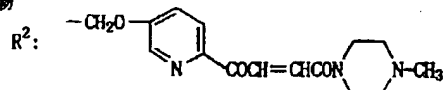
融点: 238-239℃ (分解)

結晶形: 淡紫色粉末状

再結晶溶媒: ジメチルホルムアミド-塩酸

形態: 塩酸塩

実施例224の化合物

 $R^1: H$ 

融点: 170-175℃ (分解)

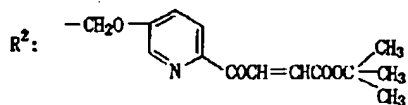
結晶形: 無色粉末状

NMR (7)

形態: 2メタンスルホン酸塩

再結晶溶媒: ジクロロメタン-エタノール-ジエチルエーテル

実施例225の化合物

 $R^1: H$ 

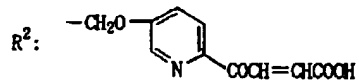
融点: 175-176℃ (分解)

結晶形: 淡黄色粉末状

形態: 遊離

再結晶溶媒: ジメチルホルムアミド-エタノール-アセトニトリル-水

実施例226の化合物

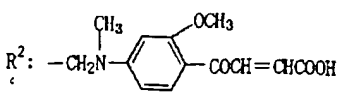
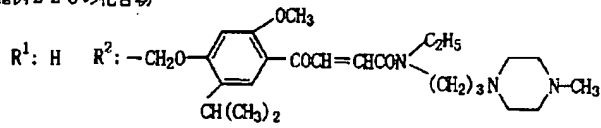
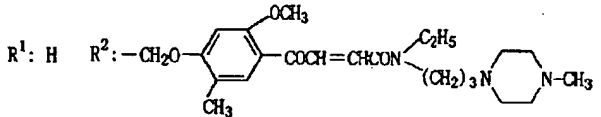
 $R^1: H$ 

融点: 239-242℃ (分解)

結晶形: 淡灰色粉末状

再結晶溶媒: ジクロロメタン-塩酸

形態: トリフルオロ酢酸塩

実施例227の化合物	
R^1 : H	R^2 : 
融点: 185-195℃ (分解)	結晶形: 橙色粉末状
NMR (8)	形態: 遊離
再結晶溶媒: ジクロロメタン-エタノール-ジエチルエーテル	
実施例228の化合物	
R^1 : H	R^2 : 
融点: 146-147℃	結晶形: 黄色粉末状
再結晶溶媒: ジクロロメタン-ジエチルエーテル	形態: 2塩酸塩
実施例229の化合物	
R^1 : H	R^2 : 
融点: 145-146℃	結晶形: 黄色粉末状
再結晶溶媒: エタノール-ジエチルエーテル	形態: 2塩酸塩

【0685】表53～表58に記載の各化合物のNMRスペクトルは、以下の通りである。

【0686】(1) ^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm: 3.0-3.6 (5H, m)、6.30-6.82 (1H, m)、7.0-8.0 (12H, m)、8.0-8.4 (2H, m)、10.60 (1H, br)。

【0687】(2) ^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.20-1.68 (3H, m)、3.08-3.60 (5H, m)、4.02-4.50 (2H, m)、6.60-8.00 (13H, m)。

【0688】(3) ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.10-3.70 (5H, m)、3.77 (3H, s)、3.83 (3H, s)、6.73-8.06 (11H, m)、10.20 (1H, s)、12.51 (1H, s)。

【0689】(4) ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.31 (3H, s)、2.83 (3H, s)、2.93-3.75 (6H, m)、4.09-4.75 (2H, m)、7.34 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$)、7.47 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$)、7.53 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$)、7.75 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$)、7.75-7.88 (1H, m)、7.89 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$)、8.72-8.96 (1H, m)、9.04 (1H, s)、9.74 (1H, br)、13.19 (1H, br)。

【0690】(5) ^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm

m: 1.28-1.40 (12H, m)、3.34 (1H, sept, $J=8.2\text{Hz}$)、3.93 (3H, s)、4.25-4.40 (4H, m)、4.86 (2H, s)、6.41 (1H, s)、7.36 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$)、7.48 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$)、7.80-7.88 (4H, m)、9.58 (1H, br)。

【0691】(6) ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 6.74 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$)、7.34 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$)、7.47 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$)、7.76 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)、7.80 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$)、8.01 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)、8.80 (1H, s)、9.06 (1H, s)、13.23 (2H, br)。

【0692】(7) ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.37 (6H, s)、2.82 (3H, d, $J=4.5\text{Hz}$)、2.9-3.2 (3H, m)、3.35-3.55 (3H, m)、4.25-4.4 (1H, m)、4.5-4.65 (1H, m)、5.19 (2H, s)、5.44 (1H, br)、7.25-7.35 (1H, m)、7.4-7.5 (1H, m)、7.54 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$)、7.66 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$, $J=9\text{Hz}$)、7.75-7.85 (1H, m)、7.95-8.05 (1H, m)、8.13 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)、8.31 (1H, d,

$J=15.5\text{ Hz}$)、8.55 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$)、9.78 (1H, br)、12.65 (1H, br)。

【0693】(8) $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 3.18 (3H, s)、3.78 (0.3×3H, s)、3.85 (0.7×3H, s)、4.52 (2H, s)、5.92 (0.3×1H, d, $J=12\text{ Hz}$)、6.2-6.45 (2H, m)、6.50 (0.7×1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$)、6.89 (0.3×1H, d, $J=12\text{ Hz}$)、7.29 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)、7.43 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)、7.61 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、7.67 (0.7×1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$)、7.74 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$)、7.96 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)。

【0694】実施例230

適当な出発原料を用い、実施例3と同様にして以下の化合物を得た。

【0695】2-〔4-(3-カルボキシアクリロイル)-2-テノイルアミノ〕ベンゾチアゾール

淡黄色粉末状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm: 6.74 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$)、7.34 (1H, t, $J=8.2\text{ Hz}$)、7.47 (1H, t, $J=8.2\text{ Hz}$)、7.76 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)、7.80 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$)、8.01 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、8.80 (1H, s)、9.06 (1H, s)、13.23 (2H, br)。

【0696】実施例231

2-〔3-〔6-(1-ヒドロキシ-3-*t*-ブトキシカルボニル-2-アロピニルピリジル)オキシメチルカルボニルアミノ〕ベンゾチアゾール4.77gをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、室温にて25時間攪拌した。その後100℃にて1.5時間攪拌した。冷後反応液に、エタノール、アセトニトリル及び水を加えて結晶化した。析出する固体を濾取し、ジメチルホルムアミド-エタノール-アセトニトリル-水より再結晶して、3.16gの2-〔〔6-(3-*t*-ブトキシカルボニルアクリロノイル)-3-ピリジル〕オキシメチルカルボニルアミノ〕ベンゾチアゾールを得た。

【0697】淡黄色粉末状

mp. 175-176℃ (分解)。

【0698】実施例232

適当な出発原料を用い、実施例6と同様にして以下の化合物を得た。

【0699】2-〔〔6-(3-カルボキシアクリロノイル)-3-ピリジル〕オキシメチルカルボニルアミノ〕ベンゾチアゾール・トリフルオロ酢酸塩

淡灰色粉末状 (ジクロロメタン-塩酸より再結晶)

mp. 239-242℃ (分解)。

【0700】実施例233

2-〔〔6-ホルミル-3-ピリジル〕カルボニルアミノ〕ベンゾチアゾール0.3g及び2,4-ペンタンジオン0.16gのベンゼン60ml溶液にビペリジン及び酢酸を各5滴ずつ加えた。その後1.5時間加熱還流後反応液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; *n*-ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2) にて精製後、酢酸エチル-*n*-ヘキサンより再結晶して、290mgの2-〔〔6-(2,2-ジアセチルビニル)-3-ピリジル〕カルボニルアミノ〕ベンゾチアゾールを得た。

【0701】黄色粉末状

mp. 213.5~215℃

実施例234

2-(6-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)カルボニルアミノベンゾチアゾール0.35g、1-(ベンゾイルメチル)-1,2,4-トリアゾール0.19g、酢酸5滴及びビペリジン5滴のトルエン30ml溶液を、水を除去しながら24時間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ジクロロメタン→ジクロロメタン:メタノール=100:1) にて精製して、0.35gの2-〔〔6-〔〔2-ベンゾイル-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)ビニル〕-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル〕カルボニルアミノ〕ベンゾチアゾールを得た。

【0702】黄色不定形

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm: 3.0-3.6 (5H, m)、6.30-6.82 (1H, m)、7.0-8.0 (12H, m)、8.0-8.4 (2H, m)、10.60 (1H, br)。

【0703】薬理試験

以下の薬理試験に用いた供試化合物は、次の通りである。

【0704】供試化合物1: 2-〔2-(4-モルホリノブチル)-4-(3-メチルアクリロイル)フェノキシ〕メチルカルボニルアミノベンゾチアゾール・メタンスルホン酸塩

供試化合物2: 2-〔2-(4-モルホリノブチル)-4-〔3-(3-テトラヒドロピラニルアクリロイル)フェノキシ〕メチルカルボニルアミノベンゾチアゾール・メタンスルホン酸塩

供試化合物3: 2-〔2-(3-モルホリノプロピル)-4-(3-メチルアクリロイル)フェノキシ〕メチルカルボニルアミノベンゾチアゾール・メタンスルホン酸塩

(1) プロテインキナーゼC (PKC) 阻害作用

PKC活性の測定法

ラット脳可溶性分画を用いたPKCの精製は、Kikkawaらの方法 [Ushio Kikkawa, Yos

himi Takai, Ryoji Minakuchi, Shinichi Inohara, and Yasutomi Nishizuka: The Journal of Biological Chemistry vol 257, No. 22, pp 13341-13348 (1982) に従って行なった。PKC活性は、20mM トリス塩酸緩衝液 (pH7.5)、200 μ g/ml 仔牛胸腺由来のH1ヒストン、10 μ M [γ - 32 P] アデノシントリホスフェート (ATP)、5mM 酢酸マグネシウム、8 μ g/ml ホスファチジルセリン、2 μ g/ml ジアシルグリセロール及び0.3mM Ca^{2+} の存在下で、[γ - 32 P] ATPから仔牛胸腺由来のH1ヒストンへの放射活性の転移により測定した。供試化合物は、ジメチルホルムアミドに溶解し、最終濃度が0.8%となるようにアッセイ系に加えた。30°Cで30分間インキュベーションし、25%トリクロ酢酸を加えて反応を停止し、酸不溶タンパクを吸引ろ過によりニトロセルロース膜上に補足した。 32 Pの放射活性をシンチレーションカウンターで測定した。結果を表59に示す。

【0705】

【表59】

供試化合物	PKC阻害作用 IC ₅₀ 値 (μ M)
1	0.08
2	0.2
3	0.07

【0706】(2) ラット腎臓虚血再灌流モデル
SD雄性ラットの右腎臓を摘出し、左腎動脈を一定時間クランプし、再灌流することにより腎臓虚血再灌流モデル作成し、供試化合物の効果を検討した。

【0707】供試化合物1は虚血5分前に10mg/kgの用量で静脈内投与した。24時間後に尾静脈より静脈血を採取し、血中クレアチニン及び尿素窒素量を求めた。その結果、血中クレアチニンがコントロール群1.92 \pm 0.62mg/dl (mean \pm s.e.)、供試化合物1投与群が1.4 \pm 0.23mg/dl (mean \pm s.e.)、尿素窒素量がコントロール群68.2 \pm 17.0mg/dl (mean \pm s.e.)、供試化合物1投与群が53.0 \pm 12.0mg/dl (mean \pm s.e.)であり、供試化合物1投与群はコントロール群に比べていずれも低い傾向にあった。

【0708】供試化合物2は、虚血及び再灌流5分前に3mg/kgの用量で静脈内投与した。24時間後に尾静脈より静脈血を採取し、血中クレアチニン及び尿素窒素量を求めた。その結果、血中クレアチニンがコントロール群3.06 \pm 0.34mg/dl (mean \pm s.e.)、供試化合物2投与群が2.14 \pm 0.27mg/dl (mean \pm s.e.)、尿素窒素量がコントロール群96.8 \pm 8.3mg/dl (mean \pm s.e.)、供試化合物2投与群が67.7 \pm 6.3mg/dl (mean \pm s.e.)であり、供試化合物2投与群はコントロール群に比べいずれも有意に低かった。

【0709】また供試化合物3を虚血5分前に3mg/kgの用量で経口投与した。48時間後に尾静脈より静脈血を採取し、血中クレアチニン及び尿素窒素量を求めた。その結果、血中クレアチニンがコントロール群1.20 \pm 0.11mg/dl (mean \pm s.e.)、供試化合物3投与群が0.88 \pm 0.03mg/dl (mean \pm s.e.)、尿素窒素量がコントロール群52.7 \pm 6.3mg/dl (mean \pm s.e.)、供試化合物3投与群が35.3 \pm 2.2mg/dl (mean \pm s.e.)であり、供試化合物3投与群はコントロール群に比べいずれも有意に低かった。

【0710】(3) TPA誘発マウス耳介浮腫、表皮肥厚モデル

雌性マウス(ICR)の耳の片面に200 μ g/mlホルボールエステル(TPA)を10 μ lずつ塗布し、TPA塗布4時間後にダイヤルシクネスゲージを用いて耳介厚を測定し、増加耳介厚を求めた。供試化合物はアセトンに溶解し、TPA塗布30分前に耳の両面に塗布した。

【0711】供試化合物2は、1%の用量で20 μ l塗布した。TPA塗布4時間後の増加耳介厚は、コントロール群が370 \pm 21 μ m (mean \pm s.e.)であるのに対し、供試化合物2投与群は、127 \pm 31 μ m (mean \pm s.e.)であり、供試化合物2投与群では対照群に比べて耳介の肥厚が有意に抑制していた。

【0712】供試化合物3は、0.5%の用量で20 μ l塗布した。TPA塗布4時間後の増加耳介厚は、コントロール群が346 \pm 16 μ m (mean \pm s.e.)であるのに対し、供試化合物3投与群は、274 \pm 28 μ m (mean \pm s.e.)であり、供試化合物3投与群では対照群に比べて耳介の肥厚が有意に抑制していた。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶
A61K 31/425

識別記号
ABN
ACF

FI
A61K 31/425 ABN
ACF

	ACJ
	AED
	AGZ
31/44	ABG
31/445	ABA
31/495	ACL
31/535	ACD
31/55	ADA
C07D 417/12	211
	213
	233
	243
	249
	257
	261
	307

(72)発明者 阿部 薫
徳島県徳島市八万町宮ノ谷76番地の7
(72)発明者 中矢 賢治
徳島県徳島市川内町上別宮北48番地
(72)発明者 竹村 勲
東京都大田区南雪谷1-15-7

	ACJ
	AED
	AGZ
31/44	ABG
31/445	ABA
31/495	ACL
31/535	ACD
31/55	ADA
C07D 417/12	211
	213
	233
	243
	249
	257
	261
	307

(72)発明者 篠原 友一
徳島県鳴門市撫養町小桑島字前浜140番地
(72)発明者 棚田 喜久
徳島県鳴門市撫養町斎田字東発19番3
(72)発明者 山内 孝仁
徳島県板野郡北島町綱浜字原92番地1

THIS PAGE BLANK (USPTO)